

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-002665

(43)Date of publication of application : 06.01.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/38
A61K 31/38
A61K 31/385
A61K 35/78
C07D333/08
C07D333/12
C07D333/16
C07D333/18
C07D333/20
C07D333/22
C07D333/24
C07D333/28
C07D333/38
C07D333/40
C07D333/54
C07D333/76
C07D339/08
C07D409/06
C07D409/06
C07D409/06
C07D493/10

(21)Application number : 03-218295

(71)Applicant : IND TECHNOL RES INST

(22)Date of filing : 29.08.1991

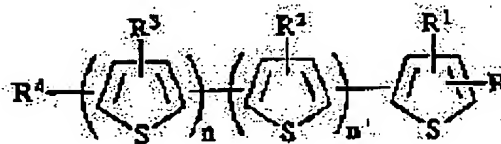
(72)Inventor : CHO KINTOKU
RYU MANKO
CHIN KOKUBO
RIN FUNRAN
GO EISAN

(54) MEDICINAL AGENT COMPRISING THIOPHENE-BASED COMPOUND AND ITS PHARMACEUTICALLY ALLOWABLE SALT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a medicinal agent having antiphlogistic, antiviral, immunoregulating or cancer-inhibiting actions by containing thiophene-based compound as an effective ingredient.

CONSTITUTION: This medicinal agent is brought to contain a thiophene-based compound of the formula [R and R1 to R4 are each OH, OR5, COR5, COOR5, CN, NO2, H, a halogen, (C=C)_m-(CH=CH)_m, R7, etc.; R5 and R7 are each H, an alkoxy, an alkoxymethyl, an alkoxycarbonyl, CN, NO2, an epoxy, etc.; (n) and (n') are each 0-3; (m) and (m') are each 0-6] and its salt as effective ingredient. The compound of the formula is obtained by extracting *Echinops grijisii*, which is a medicine of the Compositae, or chemically synthesizing and can be formulated in oral and nonoral formulations.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]	29.08.1991
[Date of sending the examiner's decision of rejection]	03.12.1996
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]	
[Date of final disposal for application]	
[Patent number]	2805006
[Date of registration]	24.07.1998
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]	09-03444
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]	03.03.1997
[Date of extinction of right]	

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-2665

(43)公開日 平成7年(1995)1月6日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/38	ABB	9454-4C		
	ABE	9454-4C		
31/385	ADY	9454-4C		
35/78	ADU T	8217-4C		
C 0 7 D 333/08				

審査請求 有 請求項の数 7 O L (全 59 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平3-218295

(22)出願日 平成3年(1991)8月29日

(71)出願人 390023582

財団法人工業技術研究院

台湾新竹縣竹東鎮中興路四段195號

(72)発明者 張 錦 得

台湾新竹市光復路二段321號 (番地なし)

(72)発明者 劉 萬 煌

台湾新竹市光復路二段321號 (番地なし)

(72)発明者 陳 國 謀

台湾新竹市光復路二段321號 (番地なし)

(72)発明者 林 芬 蘭

台湾新竹市光復路二段321號 (番地なし)

(74)代理人 弁理士 伊東 忠彦 (外2名)

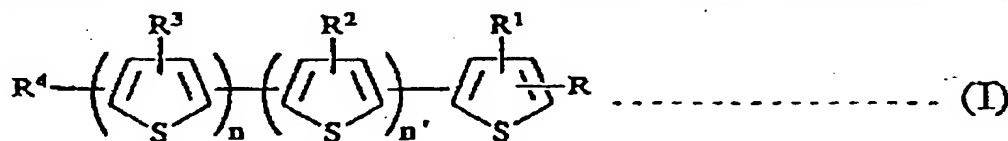
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 チオフェン系化合物及びその薬理的に許容できる塩類よりなる医薬

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 チオフェン系化合物及びその薬理的に許容できる塩類よりなる医薬品を提供する。

【構成】 一般式 (I) を有するチオフェン系化合物及びその薬理的に許容できる塩類よりなり、消炎、抗ウィルス、免疫調節又は制癌に使用される医薬品。



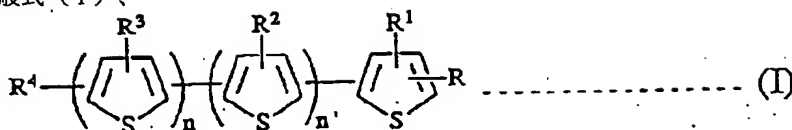
〔式中、R, R¹, R², R³, R⁴ はH, OH, OR⁵, COR⁵, COOR⁵, CN, NO₂、水素、ハロゲン、- (C≡C)_m - (CH=CH)_{m'} - R⁷ 等を示し; R⁵, R⁷ は水素、アルコキシ、アルコキシメチ

ル、アルコキシカルボニル、CN, NO₂、エポキシ等を示し; n, n' は0, 1~3の整数; m, m' は0, 1~6の整数である〕

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I)、

【数 1】



(式中、 R, R^1, R^2, R^3, R^4 は、 $H, OR^5, (CHR^5)_n, OR^6, CHO, CH(OR^5)_2, COR^5, COOR^5, OCOR^5, CN, NO_2, NR^5, R^6, CONR^5, R^6, CH=N-R^5, SR^5, CSR^5, SOOR^5, CSOR^5, CSR^5, (CHR^5)_n, NR^6, R^7$ 、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、未置換又は置換アリール基又はヘテロアリール基、 $(CHOR^5)_n, R^6, (CR^5=CR^6)_n, -CR^7=CR^8, R^9, (C \equiv C)_n, R^5, (C \equiv C)_n, - (CR^5=CR^6)_n, R^7$ を示し、 R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 は、 $H, OR^{10}, (CHR^{10})_n, OR^{11}, CHO, CH(OR^{10})_2, COR^{10}, COOR^{10}, OCOR^{10}, CONR^{10}, R^{11}, NO_2, CN$ 、ハロゲン、エポキシ、 $PO(OR^{10})_2, NR^{10}, R^{11}$ 、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、未置換又は置換アリール基又はヘテロアリール基を示し、 R^8 及び R^9 は、 $-COO-C(R^{10})_2-OCO$ を示し、 R^{10}, R^{11} は、 H 、アルキル基、アルカノール基、未置換又は置換アリール基又はヘテロアリール基を示し、 n, n' は 0, 1, 2, 3 であり、 m, m' は 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 である) を有するチオフェン系化合物及びその薬理的に許容できる塩類よりなり、免疫調節、消炎、抗ウイルス、抗腫瘍、或いは制癌に使用されることを特徴とする医薬。

【請求項 2】 チオフェン系化合物は、天然植物から抽出され、或いは化学合成法により合成されたチオフェン系化合物を含んだことを特徴とする請求項 1 記載の医薬。

【請求項 3】 チオフェン系化合物は、菊科植物から抽出されたことを特徴とする請求項 2 記載の医薬。

【請求項 4】 チオフェン系化合物は、山防風 (*Echinops griffithii*) から抽出され、又は分離されたことを特徴とする請求項 3 記載の医薬。

【請求項 5】 チオフェン化合物を含む菊科植物の抽出物を免疫調節、消炎、抗ウイルス、抗腫瘍、制癌に使用することを特徴とする医薬。

【請求項 6】 菊科植物の抽出物は、有機溶媒によって抽出した抽出物を含むことを特徴とする請求項 5 記載の医薬。

【請求項 7】 有機溶媒は、エーテル類、エステル類、アルコール類、ケトン類或いはこれら溶媒の混合物であることを特徴とする請求項 6 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、チオフェン系化合物及びその薬理的に許容できる塩類よりなる医薬に関し、特に菊科植物から抽出されたチオフェン系化合物を消炎、抗ウイルス、免疫調節、及び制がん医学として使用することに関するものである。

【0002】

【従来の技術】 近年、免疫学の発展は、十分進んでおり、免疫システムの構成が詳細に了解されると共に、免疫細胞の間の関係、およびそれらの相互に依存し合う調節メカニズムも相当に認識されてきた。

【0003】 白血球中のマクロファージは、免疫の調節においては、それ自身のもつ破壊性以外、免疫調節に参与する多種の蛋白因子、例えばインターロイキン-1 (IL-1)、腫瘍壊死因子 (TNF) 等を釈出し、これら因子が免疫調節メカニズムと、発炎の代謝の調節、および成長の制御等の面において、重要な役割を演じている。

【0004】 その上、生体内、周辺の白血球において、Tリンパ球がリンパ球数の 70% を占め、リンパ腺においてもさらにリンパ球数の 80% を占めている。免疫システムには、Tリンパ球が特異性の抗原に対して、特異性の感応を有し、その釈出したインターロイキン-2 (IL-2) 及びインターフェロン (IFN) は、他の免疫細胞の活性化、分裂増殖等の生体内の抗ウイルスと制癌作用に対して有利な影響があり、免疫効能を発揮できるものである。

【0005】 インターフェロン (IFN) は多彩な生体内活性を有し、各種の免疫反応を促進することができ、例えばマクロファージの破壊性の促進、ナチュラルキラー細胞 (NK-細胞) の活性の増強、キラーK細胞、キラーT細胞の活性の増強等の面においては、有利な影響があり、又、抗体に対しても調節作用を有し、これら事実から見て、それが免疫細胞の間に作用する重要な中間媒介物とも言える。

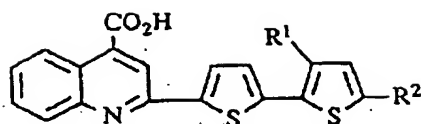
【0006】 本発明者は、かつて文献調査を行い、その結果、多くのチオフェン誘導体がヒト用或いは動物用ベンゼン誘導体薬物の等効薬物として合成、研究されてきたことは明らかになっている。ジェフリー・ビープレス氏の著述した *Pharmacologically Active Compounds Vol. 44, Part I, Chapter V* (John Wiley & Sons Co. 1985 年出版) には、上記合成と研究についての知識が広汎に論じられている。これらのチオフェン系誘導体は、殆どベンゼン系誘導体に比して薬理学上の効能が低いので、正式に市場に登場していない。

【0007】 一方、ピチオフェン誘導体については、係わる薬理学上の活性の報告が数少なく、報告された各種のピチオフェン誘導体の抗菌性は、いずれも強くないのである。それらの構造と記載文献は、以下の通りであ

る。

【0008】

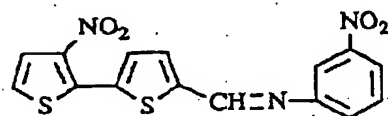
【数2】



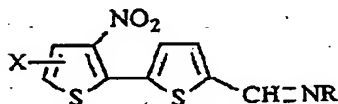
M.N. Zemtsova, P.L.
Trakhtenberg, A.E. Lipkin
and T.B., Ryskina, Khim
Farm Zh., 7(8), 13(1973)

$R^1, R^2 = \text{NO}_2, \text{CHO}$

$R = \text{H, Me, Et}$



K.I. Vakhreeva, A.E.
Lipkin, T.B. Ryskina, and
N.I. Skachkova, Khim-Farm.
Zh, 7(3), 24(1973)



K.I. Vakhreeva, M.G.
Viderker, P.I. Buchin,
A.E. Lipkin and T.B.
Ryskina, Khim-Farm, Zh,
6(1), 24(1972)

$X = \text{H, 5'-NO}_2, 3'-\text{NO}_2$

$R = o\text{-Cl, } o\text{-Br, } o\text{-OMe,}$
 $o\text{-, } m\text{-, } p\text{-Me,}$
 $o\text{-, } p\text{-OH,}$
 $o\text{-, } m\text{-, } p\text{-CO}_2\text{HC}_6\text{H}_4\text{-, derivatives,}$
 $\text{Pyridyl, Ph, 1,3,4-Triazol-1-yl}$

【0009】本発明者らが行った文献調査によると、自然界における高等植物には、単に菊科の植物が広汎にチオフェン誘導体を含むことが明らかになった。菊科植物は、全世界に分布しており、約1000属、20000種類以上もある。中国では、薬物として用いられる菊科の植物は、約66属、230種類ぐらいある。それらは、治療上、殆ど似たような薬効を有し、消熱解毒、腫引き、鎮痛、癰、腫、瘡引き等に用いられる。科学的に

研究、分析を行った結果、これら薬物は、いずれもチオフェン誘導体を含み、解明された構造は、以下の169種類が知られている。

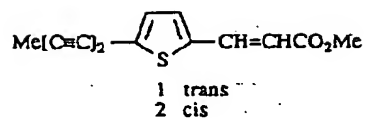
【0010】菊科の植物由来の薬物に含まれる天然のチオフェン誘導体

1. C₁₀-アセチレン由来のチオフェン誘導体

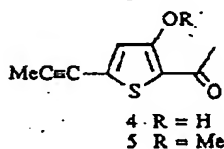
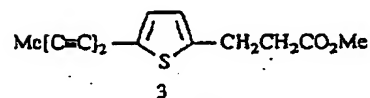
【0011】

【数3】

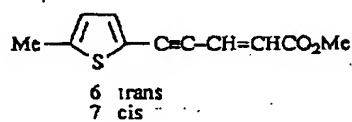
5



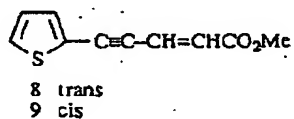
2 cis



5 R = Me

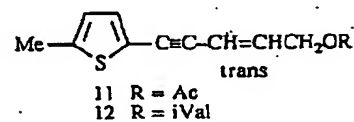
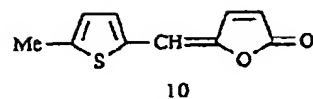


7 cis

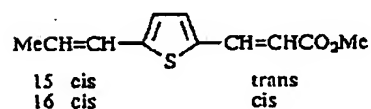
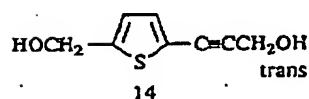
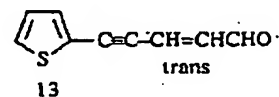


9 cis

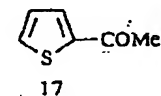
6



12 R = iVal



16 cis



【0012】 2. C₁₃、アセチレン由来のチオフエン誘導体

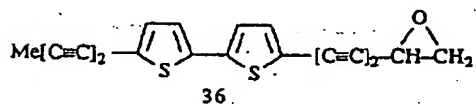
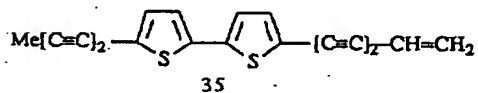
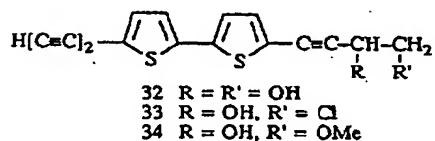
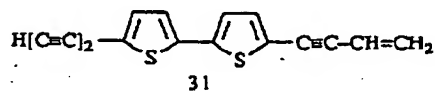
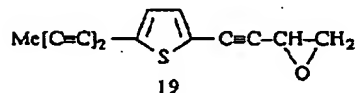
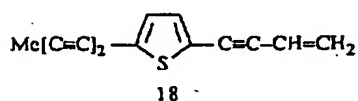
A. トリデカペンタイン(Trideca Pentayn eye) からの

モノチオフエン誘導体

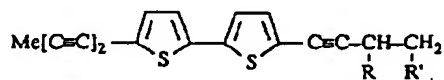
【0013】

【数4】

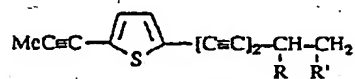
7



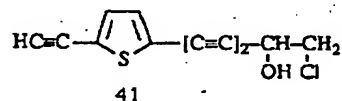
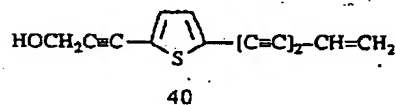
8



- 20 R = R' = OH
21 R = R' = OAc
22 R = Cl, R' = OH
23 R = Cl, R' = OAc
24 R = OH, R' = Cl
25 R = OAc, R' = Cl
26 R = OH, R' = OAc
27 R = OAc, R' = OH
28 R = OH, R' = OMe
29 R = H, R' = OH
30 R = H, R' = OAc



- 37 R = R' = OH
38 R = R' = OAc
39 R = OH, R' = Cl

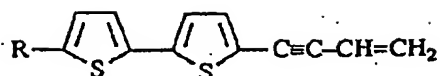


【0014】B. (トリデカペンタイン) 由来のピチオ 30
フェン誘導体

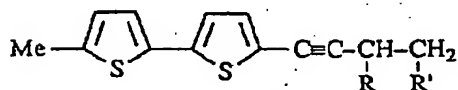
【0015】
【数5】

9

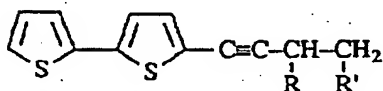
10



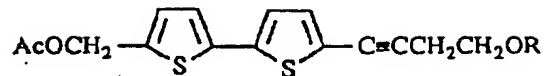
- 42 R = Me 47 R = CH₂OTigl
 43 R = CH₂OH 48 R = CH₂OSen
 44 R = CH₂OAc 49 R = CHO
 45 R = CH₂OiBu 50 R = H
 46 R = CH₂OAng



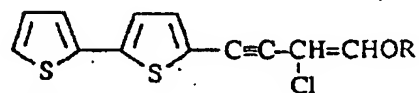
- 51 R = R' = OAc
 52 R = OH, R' = Cl
 53 R = H, R' = OH
 54 R = H, R' = OAc



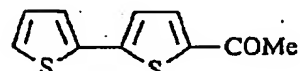
- 55 R = R' = OH
 56 R = R' = OAc
 57 R = OH, R' = OAc
 58 R = OAc, R' = OH
 59 R = OH, R' = OiVal
 60 R = OH, R' = Cl
 61 R = H, R' = OH
 62 R = H, R' = OAc
 63 R = H, R' = OiVal



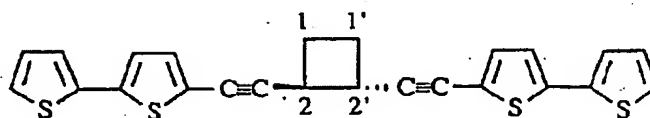
- 64 R = Ac
 65 R = iVal



- 66 trans
 67 cis



68



- 69 (2,2'-cis)
 70 (2,2'-trans)

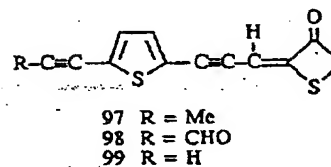
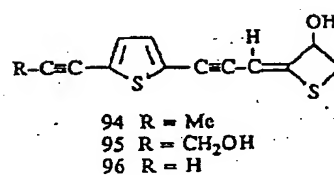
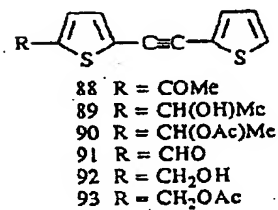
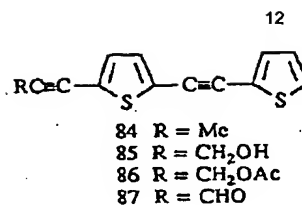
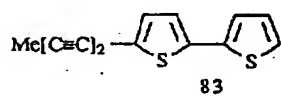
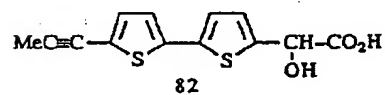
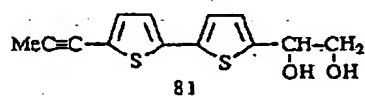
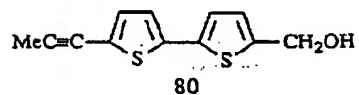
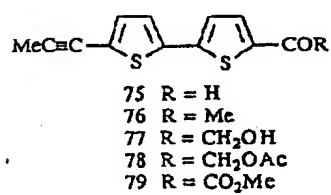
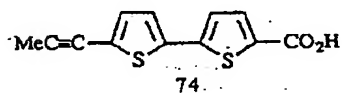
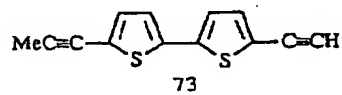
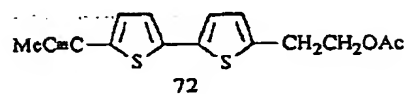
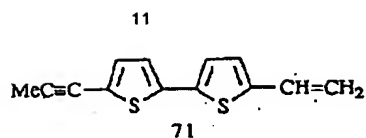
【0016】

【数6】

30

40

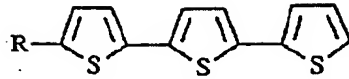
50



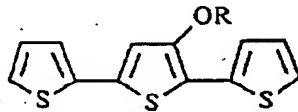
【0017】C. (トリデカペンタイン) 由来のターチ
オフエン誘導体

【0018】
【数7】

13

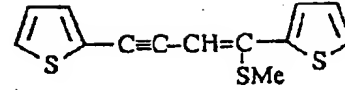


- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 100 R = Me | 104 R = CH ₂ OiBu |
| 101 R = CHO | 105 R = CH ₂ OAng |
| 102 R = CH ₂ OH | 106 R = CH ₂ OTigl |
| 103 R = CH ₂ OAc | 107 R = CH ₂ OSen |
| | 108 R = H |



109 R = Me

14



- 110 trans
111 cis

【0019】 D. トリデカ(Trideca) - 1. 1. 1 ジエン
(Dien) - 3. 5. 7. 9 - テトライン (Tetrayne) 由来
のチオフェン誘導体

【0020】
【数8】

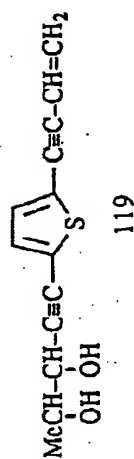
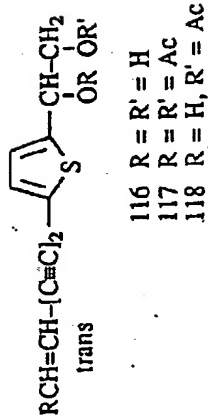
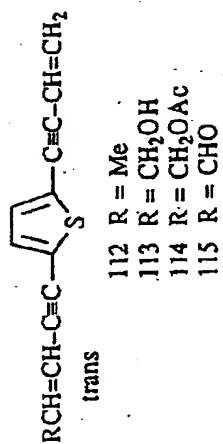
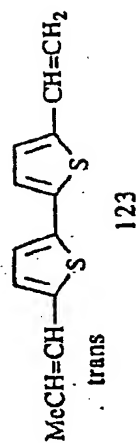
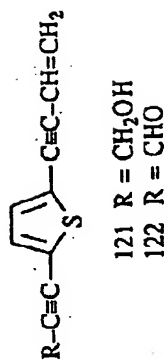
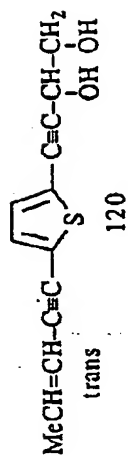
20

30

40

15

16

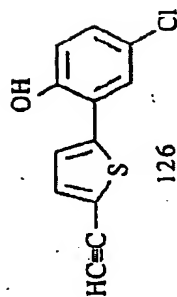
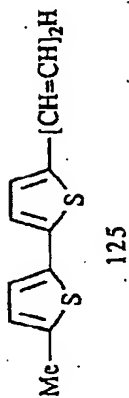
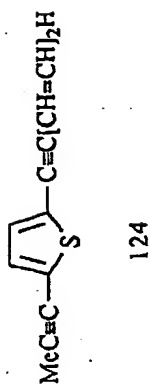
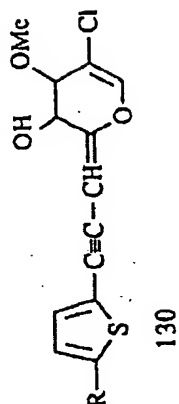
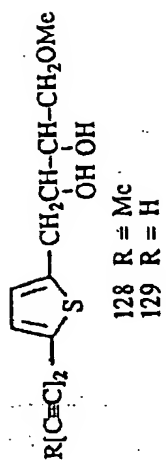
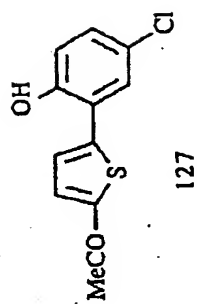


【0021】 E. トリデカ-1, 3-ジエン-5, 7,
9, 11-テトライン由来のチオフエン誘導体

【0022】
【数9】

17

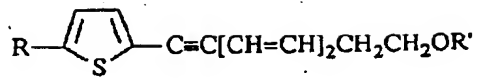
18



【0023】 F. C₁₃ ートリイン(Triynes) 由来のチオ
フェン誘導体

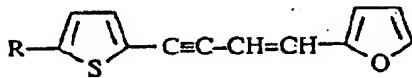
【0024】
【数10】

19



131 R = H, R' = H

132 R = H, R' = Ac



133 R = Me

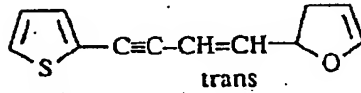
134 R = CH₂OH, cis135 R = CH₂OAc, trans136 R = CH₂OAc, cis137 R = CH₂OiVal, cis

138 R = CHO, trans

139 R = CHO, cis

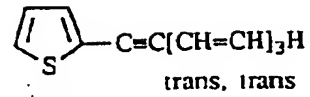
140 R = H, trans

141 R = H, cis

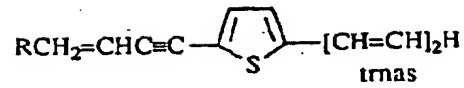


142

20



143



144 R = H

145 R = HO(Me)₂CH₂CQ

【0025】 3. C₁₄-アセチレン由来のチオフエン誘
導体

【0026】

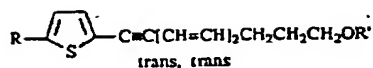
【数11】

30

40

50

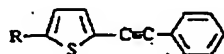
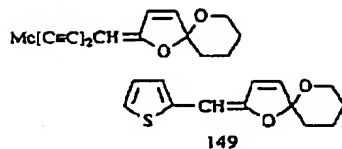
21



146 R = Me, R' = H

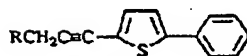
147 R = R' = H

148 R = H, R' = Ac



150 R = Me

151 R = OAc



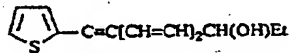
152 R = H

153 R = OAc



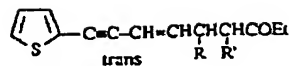
154 trans, trans

155 trans, cis



156 trans, trans

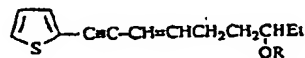
22



157 R = R' = H

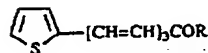
158 R = H, R' = OiVal

159 R = OiVal, R' = H



160 R = H

161 R = Ac

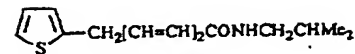


trans, trans, trans

160 R = NHCH₂CHMe₂

163 R = N

164 R = N



165

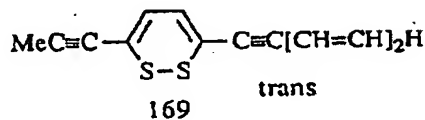
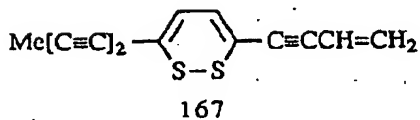
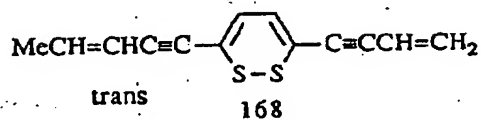
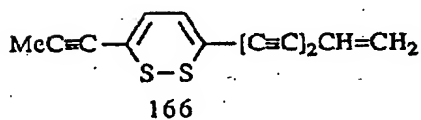
trans, trans

【0027】 4. C₁₃-アセチレン由来の二硫化物誘導体

【0028】

【数12】

30



【0029】

菊科植物に含まれるチオフエン系化合物

菊科植物

チオフエン化合物

参考文献

Vernonieae

23

24

<i>Ethulia conyzoides</i>	18	2
<i>Pseudostiffia kingii</i>	112	60
<i>Vernonia anisochaetoides</i>	35	41
<i>V.grandiflora</i>	35	18
<i>V.saltensis</i>	18	48
Eupatorieae		
<i>Ageratina glabrata</i>	5	10
<i>Liatris pycnostachya</i>	4	9
<i>L.scariosa</i>	4	9
<i>L.spicata</i>	4	9
<i>Mikania scandens</i>	18,167	2
Inuleae		
<i>Athrixia arachnoidea</i>	108	49
<i>Bellida graminea</i>	50	18
<i>Blumea lacera</i>	35	50
<i>B.viscosa</i>	35	18
<i>Bupthalmum grandiflorum</i>	42-44	51
<i>B.salicifolium</i>	42,45	51
<i>Calocephalus citreus</i>	18	52
<i>Helichrysum acutatum</i>	130	53
<i>H.panduratum</i>	130	36
<i>H.polycladum</i>	108	54
<i>H.populifolium</i>	35	54
<i>H.splendidum</i>	108	55
<i>H.tenuifolium</i>	126,127	36
<i>H.trilineatum</i>	56,126	55
<i>Lasiopogon muscoides</i>	35	18
<i>Leontonyx squarrossus</i>	20	56
<i>Macowania cf.hamata</i>	18	57
<i>Pluchea camphorata</i>	35	18
<i>P.dioscorides</i>	18,20,22,23	2
<i>P.foetida</i>	18,35	58
<i>P.indica</i>	18,20,22,23	2
<i>P.odorata</i>	18,19,35,40	59
<i>P.suaveolens</i>	18,19,27	16
<i>P.tomentosa</i>	18	18
<i>Pterocaulon virgatum</i>	24,39,41,52,60	21
<i>Schoenia cassiniana</i>	19,44,50	18
<i>Sphaeranthus indicus</i>	35	2
<i>Stoebe vulgaris</i>	18	56
<i>Tessaria absinthioides</i>	18	61
<i>T.integrifolia</i>	50,108	61
<i>Bachylaena discolor</i>	35	18
<i>Tarchonanthus camphoratus</i>	35	14
<i>T.trilobus</i>	35	62
Heliantheae		
Ambrosiinae		
<i>Ambrosia artemisiifolia</i>	35,166	45
<i>A.eliator</i>	35,166	45
<i>A.chamissonis</i>	166	63

25

26

<i>A. cumanensis</i>	35, 166	63
<i>A. trifida</i>	18, 35, 166, 169	18, 45
<i>A. trifoliata</i>	18, 35, 166	45
<i>Iva xanthifolia</i>	35, 166	45
Melampodiinae		
<i>Melampodium divaricatum</i>	124, 169	64
<i>M. longifolium</i>	124, 169	45
<i>M. paludosum</i>	124	2
<i>M. rhomboideum</i>	124	2
Milerinae		
<i>Guizotia abyssinica</i>	112	2
<i>G. oleifera</i>	112	22
<i>Milleria quinquefolia</i>	167	2
Rudbeckinae		
<i>Rudbeckia amplexicaulis</i>	42-44, 124, 125	14, 22
<i>R. bicolor</i>	124, 169	45
<i>R. fulgida</i>	18, 35, 22	2
<i>R. hirta</i>	124, 169	45
<i>R. laciniata</i>	124, 169	65
<i>R. newmannii</i>	124, 169	2
<i>R. nitida</i>	124	65
<i>R. speciosa</i>	124, 169	45
<i>R. sullivantii</i>	124, 169	2
<i>R. triloba</i>	35, 40	22
Zaluzaniinae		
<i>Zaluzania discoidea</i>	19	18
Ecliptinae		
<i>Aspilia eggersii</i>	112	18
<i>A. montevidensis</i>	35	2
<i>A. parvifolia</i>	35	18
<i>Eclipta alba</i>	18, 50, 102	15, 18, 66
<i>E. erecta</i>	18, 24-26, 31, 33, 42-48, 60, 65, 100-108	15, 107
<i>Engelmannia pinnatifida</i>	20	18
<i>Flourensia cernua</i>	18	67
<i>F. resinosa</i>	18	18
<i>Oyedaea boliviana</i>	18, 167	68
<i>Podachaenium eminens</i>	35, 37	69
<i>Steiractinia sodiroi</i>	167	18
<i>Verbesina alata</i>	18, 167	2
<i>V. alternifolia</i>	18	71
<i>V. boliviana</i>	18	70
<i>V. cinerea</i>	18, 167	70
<i>V. latisquamata</i>	35, 167	71
<i>V. occidentalis</i>	35, 167	72
<i>Wedelia forsteriana</i>	35, 42-44	73
<i>W. grandiflora</i>	35	74
<i>W. paludosa</i>	35	2
<i>W. triloba</i>	35	74
<i>Zexmenia hispida</i>	18, 167	75

Helianthinae		
Viguiera stenoloba var. chihuahense	74	76
Neurolaeninae		
Calea pilosa	42, 44, 72	77
Coreopsidinae		
Bidens connata	112, 123	35
B. ferulaefolia	116	78
B. frondosa	123	2
B. maximowicziana	112	79
B. pilosa	17	12
B. radiata	123, 125	78
Coreopsis bigelowii	116	2
C. grandiflora	115, 151, 152	22, 41
C. nuecensis	152, 153	42
C. parvifolia	18, 35	80
C. saxicola	115	18
C. verticillata	145	81
Thelesperma simplicifolium	112	18
Coulterellinae		
Coulerella capitata	35	18
Pectidinae		
Dyssodia acerosa	49, 61, 62, 83, 100, 101, 108	24
D. anthemidifolia	43, 44, 50, 61, 62, 91, 109	26
D. decipiens	42, 50, 62, 100, 108, 109	82
D. papposa	62, 108, 109	24
D. setifolia	44, 50, 51, 53, 56, 59, 61, 62	26
D. setifolia var. setifolia	50, 61, 62, 108	18
Hymenanthrum tenuifolium	50, 61, 62	82
Porophyllum lanceolatum	50, 61, 62, 108	82
Flaveriinae	43, 44, 50	2
Flaveria australasica	50, 55, 108	18
F. bidentis	44, 50, 56, 108	18
F. campestris	44, 50, 55, 56, 108	84
F. chloraefolia	44, 50, 56, 62, 108	18
F. pringlei	44, 108	23
F. repanda	44, 108	2
F. trinervata		
Madinae		
Achyrrachaena mollis	18	14
Hemizonia corymbosa	35	14
Layia elegans	35	14
L. platyglossa	35	14
Baeriinae		
Eriophyllum caespitosum	18, 167	45
E. lanatum	18, 167	85
E. staechadifolium	35, 166	85
Lasthenia aristata	112-115	14
L. chrysostoma	112-115, 168	46
L. coronaria	112-115, 168	46
L. glaberrima	112	14

29		30
<i>L.maritima</i>	112-115	2
Chaenactidinae		
<i>Arnica sachalinensis</i>	18,50	2
<i>Chaenactis glabriuscula</i>	18,167	2
<i>Palafoxia hookeriana</i>	35,166	2
<i>P.texana</i>	166	2
<i>P.ruderae</i>	50,54,56,64,108	27,82
<i>Tagetes coronopifolia</i>	50,108	18
<i>T.elliptica</i>	50,108	18
<i>T.erecta</i>	50,72,108	1,22,25
<i>T.filifolia</i>	50,108	18
<i>T.grandulifera</i>	50,60-62	2
<i>T.gracilis</i>	50,61,62,100,108	82
<i>T.indica</i>	50,62,108	2
<i>T.lemmoni</i>	50,108	18
<i>T.lucida</i>	50,62,108	2
<i>T.microglossa</i>	61,108	83
<i>T.minuta</i>	50,108	17
<i>T.patula</i>	50,70,62,108	82
<i>T.pauciloba</i>	35	2
<i>T.signata</i>	50,62	2
<i>T.tenuifolia</i>	50,108	18
<i>T.tenuiflora</i>	50,61,62,108	82
<i>T.zypaquirensis</i>	50	82
<i>Thymophylla tenuiloba</i>	50,61,62	82
<i>Picradeniopsis woodhousei</i>	112,168	24
<i>Schkuhria abrotanoides</i>	35,166	2
<i>S.advena</i>	35,166	45
<i>S.multiflora</i>	35,166	86
<i>S.pinnata</i>	35,166	87
<i>S.advena</i>	35,166	87
Gaillardinae		
<i>Gaillardia pulchella</i>	108	2
<i>Haploesthes greggii</i>	50,61-63,67,108	24
<i>Helenium tenuifolium</i>	35	88
<i>Hymenoxys robusta</i>	35	18
Anthemideae		
<i>Achillea sudetica</i>	140	89
<i>Anacylus depressus</i>	143	2
<i>A.radiatus</i>	7	90
<i>A.tomentosus</i>	162	43
<i>Anthemis arvensis</i>	143	91
<i>A.austriaca</i>	15,16	11
<i>A.brachycentros</i>	2	91
<i>A.cupaniana</i>	2	92
<i>A.ersula</i>	16	18
<i>A.melanolepis</i>	6	18
<i>A.monantha</i>	1,6,7	18
<i>A.montana</i>	2	91
<i>A.punctata</i>	2	91

31		32
<i>A. punctata</i> var. <i>sicula</i>	2	2
<i>A. saguramica</i>	13, 154, 155, 156, 160	7
<i>A. scariosa</i>	7	91
<i>Argyranthemum foeniculaceum</i>	165	2
<i>A. frutescens</i>	165	44
<i>A. gracile</i>	165	2
<i>Artemisia absinthium</i>	3	5
<i>A. arborescens</i>	3, 4, 5	5, 8
<i>A. austriaca</i>	7	2
<i>A. canariensis</i>	3	93
<i>A. koidzumii</i>	149	94
<i>A. ludoviciana</i>	149	95
<i>A. orientalis</i>	149	2
<i>A. princeps</i>	160	2
<i>A. purshiana</i>	149	2
<i>Artemisia reptans</i>	149	18
<i>A. sieversiana</i>	3	93
<i>A. stelleriana</i>	149	2
<i>A. stolonifera</i>	149	18
<i>A. superba</i>	141	2
<i>A. verlotorum</i>	6, 7, 10	2, 18
<i>A. vulgaris</i>	6, 7	2, 18
<i>Balsamita major</i>	149	96
<i>Chamaemelum fuscum</i>	8, 9, 16, 157	2, 3, 18, 97
<i>C. nobile</i>	6, 7	4
<i>C. nobile</i> var. <i>discoïdes</i>	7, 10	2
<i>C. oreades</i>	143, 157	40
<i>C. santolinoides</i>	6, 7	2
<i>Chamomilla recutita</i>	143	2
<i>Chrysanthemum coronarium</i>	165	99
<i>Cladanthus arabicus</i>	7	43
<i>Colecstephus myconis</i>	140	2
<i>Cotula reptans</i>	1	98
<i>Diotis martima</i> (<i>Otanthus</i>)	162-165	43
<i>Glossopappus macrotis</i>	131, 132, 142	37
<i>Heteranthemis viscade hirta</i>	149	96
<i>Lepidophorum repandum</i>	140	18
<i>Matricaria caucasica</i>	143, 154, 157, 160, 161	40
<i>M. maritima</i>	6, 144, 155	18
<i>M. maritima</i> ssp. <i>subpolare</i>	157	18
<i>M. tetragonosperma</i>	143, 154, 155, 157	18
<i>M. trichophylla</i>	8, 143, 154, 157, 160	40
<i>Osmitopsis asteriscoides</i>	11, 12	6
<i>Pentzia suffructicosa</i>	2	18
<i>Plagiopus flosculosus</i>	141	96
<i>Santorina africana</i>	141	2
<i>S. chamaecyparissus</i>	136, 129, 139, 141	38
<i>S. pectinata</i>	136, 141	18
<i>S. pinnata</i>	131, 132, 140, 141	2
<i>S. rosmarinifolia</i>	136, 137, 109-141	39

33		34
<i>S. scariosa</i>	141	2
<i>Tanacetum boreale</i>	2	96
<i>T. odessanum</i>	149	100
<i>T. vulgare</i>	2	2
<i>Tripleurospermum decipiens</i>	143, 154, 157	18
<i>T. grandiflorum</i>	143, 157	40
<i>T. hookeri</i>	143, 157	18
<i>T. inodorum</i>	143, 154, 157	40
<i>T. melanolepis</i>	157, 160	18
<i>T. oreâdes</i>	143, 157	40
<i>T. oreades</i> var. <i>tschihatchewii</i>	143, 157, 160	18
<i>Tripleurospermum sevanense</i>	6, 157	18
<i>T. subpolare</i>	143, 157	18
<i>T. tenuifolium</i>	6, 143, 154, 157, 160	40
<i>T. transcaasicum</i>	6, 157	18
Libeae		
<i>Erato polymmoides</i>	108, 112	101
<i>Philoglossa mimuloides</i>	112	102
Senecioneae		
<i>Senecio deppeanus</i>	35	103
Arctotheae		
<i>Berkheya adlamii</i>	50, 65, 108	28
<i>B. angustifolia</i>	50, 96, 99, 108	32
<i>B. armata</i>	84-86, 88, 92	31
<i>B. barbata</i>	56, 94, 96, 97, 99, 108	31
<i>B. bergeriana</i>	50, 56, 65, 66, 108	19
<i>B. bipinnatifida</i>	35, 50, 61, 85, 86, 108	19
<i>B. carduodes</i>	108, 110, 111	32
<i>B. cirsifolia</i>	50, 108	19
<i>B. coriacea</i>	50, 56, 61, 62	32
<i>B. debilis</i>	50, 56, 61	19
<i>B. decurrens</i>	75, 77, 78	31
<i>B. echinata</i>	50, 56, 65, 66, 75, 108	19
<i>B. erysithales</i>	50, 56, 62, 84, 85	19
<i>B. fruticosa</i>	56, 58, 62, 108	31
<i>B. herbacea</i>	84-87, 91, 93	31
<i>B. heterophylla</i> var. <i>raiata</i>	50, 56, 61, 62, 84, 89	31
<i>B. insignis</i>	50, 56, 61, 62	19
<i>B. macrocephala</i>	50, 56, 108	31
<i>B. maritima</i>	20, 32, 56, 65, 66, 108	19
<i>B. multijuga</i>	50, 56, 61, 62	19
<i>B. onopordifolia</i>	50, 55, 56, 61, 62, 65, 108	31
<i>B. pannosa</i>	61, 62, 108	19
<i>B. purpurea</i>	84, 86, 91	31
<i>B. radula</i>	50, 56, 65, 108	31
<i>B. rhapsontica</i> ssp. <i>aristosa</i>	55, 56, 61, 62, 65, 108	19
<i>B. rhapsontica</i> ssp. <i>platyptera</i>	56, 62, 108	19
<i>B. rhapsontica</i> ssp. <i>rhapsontica</i>	50, 56, 61, 62, 108	19
<i>B. rigida</i>	84, 85, 88, 91	18
<i>B. robusta</i>	50, 66, 108	19

35		36
<i>B. setifera</i>	84, 86, 108	19
<i>B. speciosa</i>	50, 56, 65, 108	19
<i>B. umbellata</i>	20, 84, 85, 108	19
<i>B. ssp. novum</i> aff. <i>bipinnatifida</i>	50, 55, 62, 86	19
<i>Cullumia bisulca</i>	18, 50, 84	31
<i>C. decurrens</i>	35, 36, 38, 50, 56, 62	18
<i>C. setosa</i>	19, 20, 28, 34, 128, 129	18, 31
<i>C. squarrosa</i>	35, 50, 56, 61, 84, 94-99, 108	32
<i>C. sulcata</i>	50, 56, 61, 84, 108	32
<i>Cuspidia cernua</i>	50, 56, 61, 62, 94, 96, 108	31
<i>Didelta carnosa</i>	50, 56, 61, 62, 84, 108	31
<i>D. spinosa</i>	56, 62, 108	20
<i>Platycarpha glomerata</i>	18, 35, 37, 84-86	20
Cynareae		
<i>Arctium lappa</i>	74-82	28, 109
<i>Cardopatum corymbosum</i>	50, 56, 61, 62, 68, 69, 108	18, 30
<i>Carthamus tinctorius</i>	143	18
<i>Centaurea aggregata</i>	112	18
<i>C. angustifolia</i>	112	104
<i>C. bella</i>	112	2
<i>C. carduiformis</i>	112	18
<i>C. cataonica</i>	112	2
<i>C. cineraria</i>	23	65
<i>C. cristata</i>	112	104
<i>C. dealbata</i>	50, 108	2
<i>C. depressa</i>	112	18
<i>C. indurata</i>	112	2
<i>C. jacea</i>	112	65
<i>C. jacea</i> ssp. <i>angustifolia</i>	112	18
<i>C. jacea</i> ssp. <i>jacea</i>	112	2
<i>C. jacea</i> ssp. <i>jacea</i> var. <i>pectinata</i>	112	2
<i>C. jacea</i> ssp. <i>macroptilon</i>	112	2
<i>C. kotschy</i>	108	18
<i>C. leucophylla</i>	112	2
<i>C. macroptilon</i>	112	2
<i>C. nicaensis</i>	112	2
<i>C. nigra</i>	112	65
<i>C. phrygia</i> ssp. <i>pseudophrygia</i>	112	4
<i>C. pulcherrima</i>	112	65
<i>C. ruthenica</i>	14	105
<i>C. sadleriana</i>	112	18
<i>C. sevanensis</i>	112	18
<i>C. somchetica</i>	112	18
<i>C. transalpina</i>	112	2
<i>C. uliginosa</i>	112, 144	2
<i>Chartolepis glastifolia</i>	112	13
<i>Echinops banaticus</i>	43, 44, 50, 55, 56, 61, 62, 108	13
<i>E. chamtavicus</i>	18, 19, 22, 23, 29, 30, 43, 44, 50	
	55-58, 61, 62, 108	2
<i>E. commutatus</i>	18, 19, 22, 23, 29, 30, 43, 44, 50	

37

38

	55-58, 61, 62, 108	13
<i>E. cornigerus</i>	43, 44, 50, 55, 56, 61, 62, 108	13
<i>E. dahuricus</i>	18, 19, 22, 23, 29, 30, 43, 44, 50	
	55-58, 61, 62, 108	13
<i>E. exaltus</i>	18, 19, 22, 23, 29, 30, 43, 44, 50	
	55-58, 61, 62, 108	2
<i>E. horridus</i>	18, 19, 22, 23, 29, 30, 43, 44, 50	
	55-58, 61, 62, 108	13
<i>E. humilis</i>	18, 19, 22, 23, 29, 30, 43, 44, 50	
	55-58, 61, 62, 108	2
<i>E. niveus</i>	43, 44, 55, 56, 61, 62, 108	13
<i>E. persicus</i>	18, 19, 22, 23, 29, 30, 43, 44, 50	
	55-58, 61, 62, 108	13
<i>E. ritro</i>	18, 19, 22, 23, 29, 30, 43, 44, 50	
	55-58, 61, 62, 108	13
<i>E. sphaerocephalus</i>	18, 19, 22, 23, 29, 30, 43, 44, 50	
	55-58, 61, 62, 108	13
<i>E. spinosissimus</i>	50, 108	18
<i>E. strigosus</i>	18, 19, 22, 23, 29, 30, 43, 44, 50	
	55-58, 61, 62, 108	13
<i>E. viscosus</i>	18, 19, 22, 23, 29, 30, 43, 44, 50	
	55-58, 61, 62, 108	2
<i>Rhaponticum carthamoides</i>	116-118	18
<i>Saussurea pectinata</i>	112-117, 119-122	33
<i>Serratula radiata</i>	112-114, 116-118	34
<i>S. xeranthemoides</i>	112-114	18
<i>Xeranthemum annuum</i>	131, 132, 143	14
<i>X. cylindraceum</i>	131, 132, 143	14
<i>X. foetidum</i>	131, 132, 143	2
<i>X. inapertum</i>	143, 147, 148	2
<i>Tricholepis radicans</i>	35	18
Mutisieae		
<i>Mutisia coccinea</i>	50, 56	106
<i>M. homoeantha</i>	50, 62, 108	107

1. L. Zechmeister and J. Sease, J. Am. Chem. Soc., 69, 270 (1947).

2. F. Bohlmann, T. Burkhardt, and C. Zdero, Naturally occurring Acetylenes, Academic Press, London and New York, 1973.

3. F. Bohlmann, W. von Kap-herr, L. Fanghanel, and C. Arndt, Chem. Ber., 98, 1411 (1965).

4. F. Bohlmann and C. Zdero, Chem. Ber., 99, 1226 (1966).

5. H. Greger, Phytochemistry, 17, 806 (1978).

6. F. Bohlmann and C. Zdero, Chem. Ber., 107, 1409 (1974).

7. F. Bohlmann, K. M. Kleine, and C. Arndt, Chem. Ber., 99, 1642 (1966).

8. F. Bohlmann, K. M. Kleine, and H. Bornowski, Chem. Ber., 95, 2934 (1962).

9. R. Atkinson and R. Curtis, Phytochemistry, 10, 454 (1971).

10. F. Bohlmann, J. Jakupovic, and M. Lonitz, Chem. Ber., 110, 301 (1977).

11. F. Bohlmann, K. M. Kleine, and C. Arndt, Liebigs Ann. Chem., 694, 149 (1966).

12. F. Bohlmann, H. Bornowski, and K. M. Kleine, Chem. Ber., 97, 2135 (1964).

13. F. Bohlmann, C. Arndt, K. M. Kleine, and H. Bornowski, Chem. Ber., 98, 155 (1965).

14. F. Bohlmann, K. M. Kleine, and C. Arndt, Chem. Ber., 97, 2125 (1964).

15. F. Bohlmann and C. Zdero, Chem. Ber., 103, 834 (1970).

16. F. Bohlmann, J. Ziesche, R. M. King, and H. Robinson, Phytochemistry, 19, 969 (1980).

- 1 7. F. Bohlmann and K.H. Knoll, *Phytochemistry*, 18, 1060 (1979).
- 1 8. F. Bohlmann and coworker, unpublished.
- 1 9. F. Bohlmann N, Le Van, T. Van Cuong Pham, A. Schuster, V. Zabel, and W.H. Watson, *Phytochemistry*, 18, 1931 (1979).
- 2 0. F. Bohlmann and C. Zdero, *Phytochemistry*, 16, 1822 (1977).
- 2 1. F. Bohlmann, W.R. Abraham, R.M. King, and H. Robinson, *Phytochemistry*, 20, 825 (1981).
- 2 2. F. Bohlmann, M. Grenz, M. Wotschokowsky, and E. Berger, *Chem. Ber.*, 100, 2518 (1967).
- 2 3. F. Bohlmann and K.M. Kleine, *Chem. Ber.*, 96, 1229 (1963).
- 2 4. F. Bohlmann C. Zdero, and M. Grenz, *Phytochemistry*, 15, 1309 (1976).
- 2 5. F. Bohlmann and P. Herbst, *Chem. Ber.*, 95, 2945 (1962).
- 2 6. F. Bohlmann and C. Zdero, *Chem. Ber.*, 109, 901 (1976).
- 2 7. F. Bohlmann, J. Jakupovic, H. Robinson, and R.M. King, *Phytochemistry*, 19, 2760 (1980).
- 2 8. F. Bohlmann C. Zdero, and W. Gordon, *Chem. Ber.*, 100, 1193 (1967).
- 2 9. S. Obata, M. Yoshikura, and T. Washino, *Nippon Nogei Kagaku*, 44, 437 (1970).
- 3 0. A. Selva, A. Arnone, R. Mondelli, V. Prio. L. Ceranlo, S. Petruso, S. Plescia, and L. Lamartina, 17, 2097 (1978).
- 3 1. F. Bohlmann and C. Zdero, *Chem. Ber.*, 105, 1245 (1972).
- 3 2. F. Bohlmann and A. Suwita, *Chem. Ber.*, 108, 515 (1975).
- 3 3. F. Bohlmann and C. Zdero, *Chem. Ber.*, 100, 1910 (1967).
- 3 4. F. Bohlmann and E. Waldau, *Chem. Ber.*, 100, 1206 (1967).
- 3 5. F. Bohlmann, C. Arndt, K.M. Kleine, and M. Wotschokowsky, *Chem. Ber.*, 98, 1228 (1965).
- 3 6. F. Bohlmann and W.R. Abraham, *Phytochemistry*, 18, 839 (1979).
- 3 7. F. Bohlmann and C. Zdero, *Chem. Ber.*, 739 (1975).
- 3 8. F. Bohlmann and C. Zdero, *Chem. Ber.*, 101, 2062 (1968).
- 3 9. F. Bohlmann and C. Zdero, *Chem. Ber.*, 106, 845 (1973).
- 4 0. F. Bohlmann, H. Monch, and P. Blaskiewicz, *Chem. Ber.*, 100, 611 (1967).
- 4 1. J.S. Sorensen and N.A. Sorensen, *Acta Chem. Scand.*, 12, 771 (1958).
- 4 2. F. Bohlmann and C. Zdero, *Chem. Ber.*, 101, 3243 (1968).
- 4 3. F. Bohlmann, C. Zdero, and A. Suwita, *Chem. Ber.*, 107, 1038 (1974).
- 4 4. E. Winterfeldt, *Chem. Ber.*, 96, 3349 (1963).
- 4 5. F. Bohlmann and K.M. Kleine, *Chem. Ber.*, 98, 3081 (1965).
- 4 6. F. Bohlmann and C. Zdero, *Phytochemistry*, 17, 2032 (1978).
- 4 7. F. Bohlmann G. Brindopke, and R.C. Rastogi, *Phytochemistry*, 17, 475 (1978).
- 4 8. F. Bohlmann, P.K. Mahanta, and L. Dutta, *Phytochemistry*, 18, 289 (1979).
- 4 9. F. Bohlmann and C. Zdero, *Phytochemistry*, 16, 1773 (1977).
- 5 0. F. Bohlmann and C. Zdero, *Tetrahedron Lett.*, 2, 69 (1969).
- 5 1. F. Bohlmann and E. Berger, *Chem. Ber.*, 98, 883 (1965).
- 5 2. J.S. Sorensen, J.T. Mortensen, and N.A. Sorensen, *Acta Chem. Scand.*, 18, 2182 (1964).
- 5 3. F. Bohlmann and W.R. Abraham, *Phytochemistry*, 18, 1754 (1979).
- 5 4. F. Bohlmann C. Zdero, W.R. Abraham, A. Suwita, and M. Grenz, *Phytochemistry*, 19, 873 (1980).
- 5 5. F. Bohlmann and A. Suwita, *Phytochemistry*, 18, 885 (1978).
- 5 6. F. Bohlmann and Suwita, *Phytochemistry*, 17, 1929 (1978).
- 5 7. F. Bohlmann and C. Zdero, *Phytochemistry*, 16, 1583 (1977).
- 5 8. F. Bohlmann and P.K. Mahanta, *Phytochemistry*, 17, 1189 (1978).
- 5 9. F. Bohlmann and C. Zdero, *Chem. Ber.*, 109, 2653 (1976).
- 6 0. F. Bohlmann, C. Zdero, R.M. King, and H. Robinson, *Phytochemistry*, 19, 2669 (1980).
- 6 1. F. Bohlmann C. Zdero, and M. Silva, *Phytochemistry*, 16, 1302 (1977).
- 6 2. F. Bohlmann and A. Suwita, *Phytochemistry*, 18, 677 (1979).
- 6 3. F. Bohlmann, C. Zdero, and M. Lonitz, *Phytochemistry*, 16, 575 (1977).
- 6 4. F. Bohlmann and N. Le Van, *Phytochemistry*, 16, 1765 (1977).
- 6 5. R.E. Atkinson and R.F. Curtis, *Tetrahedron Lett.*, 5, 297 (1965).
- 6 6. N.R. Krishaswamy, T. Seshadri, and B.R. Shama, *Tetrahedron Lett.*, 6, 4227 (1966).
- 6 7. F. Bohlmann and M. Grenez, *Chem. Ber.*, 110, 295 (1977).

- 77).
 68. F. Bohlmann and C. Zdero, *Phytochemistry*, 18, 492 (1979).
 69. F. Bohlmann and N. Le Van, *Phytochemistry*, 16, 1304 (1977).
 70. F. Bohlmann, M. Grenz, R. K. Gupta, A. K. Dhar, M. Ahmed, R. M. King, and H. Robinson, *Phytochemistry*, 19, 2391 (1980).
 71. F. Bohlmann and M. Lonitz, *Chem. Ber.*, 111, 254 (1978).
 72. F. Bohlmann and M. Lonitz, *Phytochemistry*, 17, 453 (1978).
 73. F. Bohlmann and C. Zdero, *Chem. Ber.*, 104, 958 (1971).
 74. F. Bohlmann and N. Le Van, *Phytochemistry*, 16, 579 (1977).
 75. F. Bohlmann and M. Lonitz, *Chem. Ber.*, 111, 843 (1978).
 76. F. Bohlmann, C. Zdero, and P. K. Mahanta, *Phytochemistry*, 16, 1073 (1977).
 77. F. Bohlmann, U. Fritz, R. M. King, and H. Robinson, *Phytochemistry*, 20, 743 (1981).
 78. S. L. Jensen and N. A. Sorensen, *Acta Chem. Scand.*, 15, 1885 (1961).
 79. F. Bohlmann and C. Zdero, *Chem. Ber.*, 108, 440 (1975).
 80. F. Bohlmann and C. Zdero, *Chem. Ber.*, 110, 468 (1977).
 81. F. Bohlmann and C. Zdero, *Chem. Ber.*, 103, 2095 (1979).
 82. F. Bohlmann and C. Zdero, *Phytochemistry*, 18, 341 (1979).
 83. A. Castro and C. Castro, *Rev. Latinoam. Quim.*, 9, 204 (1978).
 84. F. Bohlmann, M. Lonitz, and K. H. Knoll, *Phytochemistry*, 17, 330 (1978).
 85. F. Bohlmann, C. Zdero, J. Jakupovic, H. Robinson, and R. M. King, *Phytochemistry*, 20, 2239 (1981).
 86. F. Bohlmann, J. Jakupovic, H. Robinson, and R. M. King, *Phytochemistry*, 19, 881 (1980).
 87. F. Bohlmann, and C. Zdero, *Phytochemistry*, 16, 780 (1977).
 88. F. Bohlmann, K. M. Rode, and C. Zdero, *Chem. Ber.*, 100, 537 (1967).
 89. F. Bohlmann and C. Zdero, *Ber.*, 106, 1328 (1973).
 90. F. Bohlmann and K. M. Kleine, *Chem. Ber.*, 96, 588 (1963).
 91. F. Bohlmann, K. M. Kleine, C. Arndt, and S. Kohn, *Chem. Ber.*, 96, 1616 (1965).
 92. F. Bohlmann, C. Arndt, H. Bornowski, and K. M. Klein

- e. Chem. Ber.*, 96, 1485 (1963).
 93. H. Greger, *Planta Med.*, 35, 84 (1979).
 94. F. Bohlmann and C. Zdero, *Phytochemistry*, 19, 149 (1980).
 95. F. Bohlmann, H. Bornowski, and H. Schonowski, *Chem. Ber.*, 95 (1962).
 96. F. Bohlmann, C. Arndt, H. Bornowski, K. M. Kleine, and P. Herbst, *Chem. Ber.*, 97, 1179 (1964).
 97. F. Bohlmann and C. Zdero, *Chem. Ber.*, 103, 2856 (1970).
 98. J. S. Sorensen, B. Ve, T. Anthonsen, and N. A. Sorensen, *Austr. J. Chem.*, 21, 2037 (1968).
 99. A. Romo de Vivar, F. Montiel, W. Diaz, *Rev. Latinoam. Quim.*, 5, 32 (1974).
 100. F. Bohlmann and K. H. Knoll, *Phytochemistry*, 17, 319 (1978).
 101. F. Bohlmann and M. Grenz, *Phytochemistry*, 18, 334 (1979).
 102. F. Bohlmann and M. Grenz, and C. Zdero, *Phytochemistry*, 18, 285 (1977).
 103. F. Bohlmann, K. H. Knoll, C. Zdero, P. K. Mahanta, M. Grenz, A. Suwita, D. Ehlers, N. Le Van, W. R. Abraham, and A. A. Natu, *Phytochemistry*, 16, 965 (1977).
 104. F. Bohlmann, K. M. Rode, and C. Zdero, *Chem. Ber.*, 99, 3544 (1966).
 105. R. Jente, F. Bohlmann, and S. Schoneweiss, *Phytochemistry*, 18, 829 (1979).
 106. F. Bohlmann and C. Zdero, *Phytochemistry*, 16, 239 (1977).
 107. F. Bohlmann, C. Zdero, and N. Le Van, *Phytochemistry*, 18, 99 (1979).
 108. P. Singh, A. K. Sharma, K. C. Joshi, and F. Bohlmann, *Phytochemistry*, 24, 615 (1985).
 109. T. Washino, M. Yoshikura and S. Obata, *Agric. Biol. Chem.*, 50(2), 263 (1986).

【0030】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、消炎、抗ウイルス、免疫調節、および制癌に効くチオフェン系化合物の医薬としての使用を提供することにある。

【0031】

【課題を解決するための手段】発明者らは、菊科植物性薬物である山防風 (*Echinops grijiensis*) について、その薬理学上の活性物質を研究した結果、その抗水腫、消炎に効く活性物質、及びインターフェロン誘発性活性物質はピチオフェン誘導体及びターチオフェン誘導体 (表1, 表2, 表3) であることが分かった、なお、このような活性物質の合成研究についても、さらにそれらの中間体と単純な誘導体も顕著な抗水腫、消炎に係わる薬理学上の活性を有する (表4) ことが分かった。その上、醴腸草、咸豊草などの他の菊科

植物の成分と、他の多種類のチオフェン系（チオフェン、ピチオフェン、ターチオフェンを含む）誘導体とがマクロファージとT-リンパ球等の免疫細胞の増殖分裂に対する刺激性についても、活性調査実験を行い、驚くほど、これらチオフェン誘導体は、確かに非常に優れた増殖分裂刺激活性を有することが分かった（表5, 6）。このような化学成分についての研究、及び薬理学上の活性についての研究から、菊科植物由来の薬物の治療効果に係わる薬理と、この治療効果が多種類の免疫調節活性を有する多種類のチオフェン誘導体により達成され得ることが解明される。

【0032】農薬としてのチオフェン化合物の活性は、かつて広汎に研究されてきた（D' Auria et al 1987, J. Org. Chem. Vol. 5

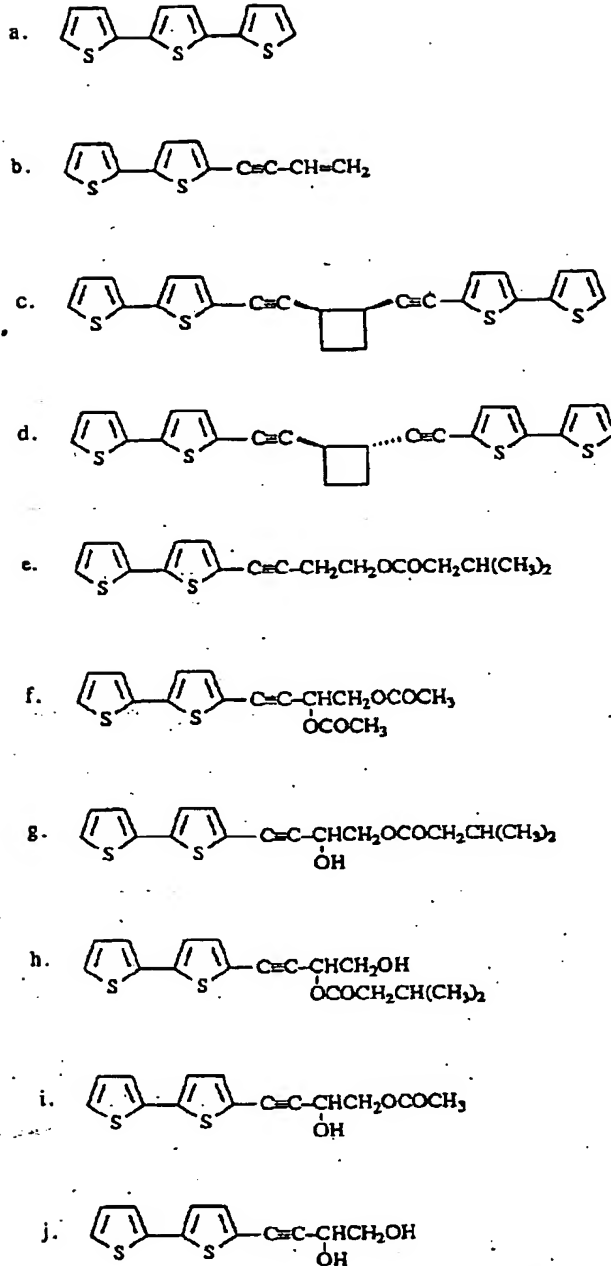
2, No. 23, 5244）がヒトに対して消炎、制癌、抗腫瘍、免疫調節等の薬理学上の活性を有するかについては、まだ研究されていない。上記山防風（*Echinops grijisii*）を下記実施例に述べた異なる溶剤により抽出してシリカゲルクロマトグラフィーにより抽出物をその薬理学上の活性について分析した結果、極性溶剤、例えば酢酸エチル、エタノールにより抽出した抽出物、及びクロマトグラフィーによって得られた溶出物は、いずれも顕著な活性を有することが分かった。上記抽出物及び溶出物に含まれる化学成分についてそれぞれ分離して分析した結果、それか以下の数式で表されるポリチオフェンを有することが解明された。

【0033】

【数13】

45

46



【0034】上記 c, d, g, h 式で表される化合物は、Echinops 属植物において最先に発見されたもので、その上、上記 h 式で表される化合物は、菊科植物から得たことのない新しい化合物である。

【0035】上記抽出物及び合成した誘導体は、本発明の一部を構成する。

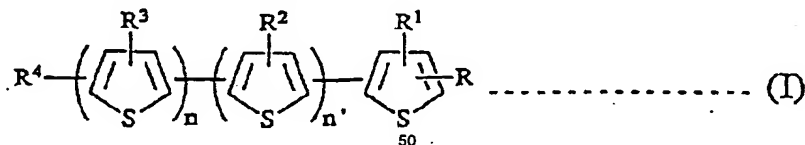
【0036】本発明においてさらにこれら化合物及びそ

の誘導体の製造法を検討し、該化合物及びその誘導体は、下記合成プロセスによって得られることを明らかにした。

【0037】即ち、本発明に係わる化合物は、下記一般式 (I) を有するものである。

【0038】

【数 14】



【0039】(式中、 R, R^1, R^2, R^3, R^4 は、 $H, OR^5, (CHR^5)_n, OR^5, CHO, CH(OR^5)_2, COR^5, COOR^5, OCOR^5, CN, NO_2, NR^5, R^6, CONR^5, R^6, CH=N-R^5, SR^5, CSR^5, SOOR^5, CSOR^5, CSR^5, (CHR^5)_n, N, R^6, R^7$, ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、未置換又は置換アリール基又はヘテロアリール基、 $(CHOR^5)_n, R^6, (CR^5=CR^6)_n, -CR^7=CR^8, R^9, (C\equiv C)_n, R^5, (C\equiv C)_n, -(CR^5=CR^6)_n, R^7$ を示し、 R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 は、 $H, OR^{10}, (CHR^{10})_n, OR^{11}, CHO, CH(OR^{10})_2, COR^{10}, COOR^{10}, OCOR^{10}, CONR^{10}, R^{11}, NO_2, CN$, ハロゲン、エポキシ、 $PO(OR^{10})_2, NR^{10}, R^{11}$, アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、未置換又は置換アリール基又はヘテロアリール基を示し、 R^8 及び R^9 は $-COO-C(R^{10})_2-OCO$ を示し、 R^{10}, R^{11} は H , アルキル基、アルカノール基、未置換又は置換アリール基又はヘテロアリール基を示し、 n, n' は $0, 1, 2, 3$ であり、 m, m' は $0, 1, 2, 3, 4, 5, 6$ である) なお、本発明は、薬理的に許容できる上記化合物の塩類にも係わる。

【0040】上記一般式(I)の化合物は、公知の化合物、若しくは容易に合成できる化合物を用いて通常の科学的な合成法により、或いは下記実施例に述べた合成プロセスによって製造できる。

【0041】本発明に係わる化合物は、明細書の最後の部分に記載される。

【0042】①抗水腫試験

②免疫調節試験

③グラニューロサイト/マクロファージ増殖活性試験

④ T-リンパ球増殖活性試験

などの試験によって免疫調節効果を有し、しかも、抗ウイルス、抗腫瘍、制癌、抗水腫などの薬効を有するものである。

【0043】そこで、本発明は、上記一般式(I)を有する化合物、又はその薬理的に許容できる塩類を利用して免疫調節、消炎、抗ウイルス、抗腫瘍、制癌などの効果を達成する上記化合物、又はその薬理的に許容できる塩類の使用を提供するものである。この使用は、上記化合物などを単独に、或いは製薬学的に許容できる担体と調製してなる薬剤を患者に投与するステップを包含する。投与は経口投与と非経口投与などの方式を有する。

【0044】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0045】実施例1

ビチオフェンの合成

2-ヨードチオフェン21gをジメチルホルムアミド(以下、DMFと略す)50mlに溶解し、コンデンサーとミキサーと温度計を取り付けた三口フラスコに仕込んだ後、銅粉末を加え、153℃で15時間還流した。その後、DMFを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。目的物(収率97%)を得た。

【0046】TLC・ $R_f = 0.57$ (ジプロピルエーテル： n -ヘキサン=49:1, v/v)

1H -NMR, $CDCl_3$, δ : 0.88 (2H, m), 7.07 (2H, m), 7.23 (2H, m)

実施例2

2, 2'-ビチエニル-5-カルボキシアルデヒドの合成

0℃で冷却下、 $POCl_3$ 50.2mlをDMF 400mlに滴加した後、混合液を1lのフラスコに仕込んだ。次いで、1時間攪拌した後、2, 2'-ビチオフェン83g含有のDMF 60mlを滴加し、10℃以下の温度で継続的に1時間攪拌した。その後、混合液を3-5℃まで加熱し、この温度で2時間放置した。しかる後、得られた橙色油状物を4lビーカーに入れ、碎氷を添加して0.5時間攪拌した。その後、10%NaOH水溶液(中和)を添加し、クロロホルムで抽出した後、水で有機成分を抽出し、乾燥($MgSO_4$)した。次いで、得られた溶液を濾過し、濾液中の溶剤を留去した、最後に、クロマトグラフィーで残渣を精製して目的物82g(収率83.6%)を得た。

【0047】TLC, $R_f = 0.4$ (酢酸エチル： n -エキサン=1:3, v/v)

1H -NMR, $CDCl_3$, δ : 9.70 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.13-7.29 (3H, m), 6.92-7.03 (1H, m)

実施例3

1, 1'-ジプロモ-2, 2'-ビチオフェニ-5-ル)-エチレンの合成

実施例2の目的物0.55gを CH_2Cl_2 (10ml)に溶解し、0℃で N_2 の雰囲気下で、攪拌中のPPH₃ 1.95gと CBR_4 1.23g含有の CH_2Cl_2 40ml溶液中に添加した。その後、温室で継続的に1時間攪拌した後、 n -ヘキサン10mlを加え、塩化トリフェニルホスフィンオキシドを沈殿させた。次いで沈殿物を濾過し、得られた濾液にヘキサン100mlを添加し、快速カラムクロマトグラフィーで得られた黄色の固定を精製し、エチルアルコールで再結晶し、目的物を得た。

【0048】GC, R_t : 5.55min

1H -NMR, $CDCl_3$, δ : 7.50 (1H, s); 7.2-6.9 (6H, m)

実施例4

5-エチニル-2, 2'-ビチオフェンの合成

乾燥したジプロモ-ビチオフェンを無水THFに溶解し、-78℃で攪拌しながら、 $n-BuLi$ を添加し、1時間攪拌した後、室温に戻し、再び1時間攪拌しながら、TLCで反応の進行程度を調査し、反応終了まで攪拌を続けた。次いで、エーテルで抽出し、水、食塩水で洗浄した後、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧濃縮した。最後にカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(収率8

8%)を得た。

【0049】TLC, $R_f = 0.55$ (n-ヘキサン; アセトン=6:1, v/v)

$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , δ : 3.2 (1H, s); 6.8-7.2 (5H, m)

実施例 5

5-アセチル-2, 2'-ビチオフェンの合成

ビチオフェン83gと無水酢酸50mlを二つ口フラスコに仕込んで還流まで加熱した後、5滴の85%リン酸を滴加し、継続的に4時間還流した。しかる後、反応混合液を碎氷に添加し、40分攪拌した後、けん化した。次いで、 CH_2Cl_2 で抽出し、 H_2O と食塩水で抽出液を洗浄した後、 MgSO_4 乾燥し、濾過した後、減圧濃縮した。最後に、カラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、目的物9.46g (収率: 90%)を得た。

【0050】mp: 112-113°C

UVmax = 355 nm

MS: $M^+ = 208$

IR: 1650 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , δ : 2.5 (3H, s) 6.9-7.5 (5H, m)

実施例 6

2, 2'-ビチオフェン-5-カルボン酸の合成

NaOCl 水溶液4.5mlを100ml丸底フラスコに仕込んで55°Cまで加熱した後、5-アセチルビチオフェン2gを添加し、60-70°Cで2時間反応させた。

その後、氷浴で冷却し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 20g/ H_2O 50mlを加え、 HCl 水溶液6mlで酸性化した

後、濾過してゴールドオレンジ色の生成物を得た。この生成物を95%エチルアルコールで再結晶して目的物を得た。

【0051】UVmax: 320-335 nm

MS: $M^+ = 210$

IR: 2000-3600, 1678, 1311, 1206 cm^{-1} , -COOH

$^1\text{H-NMR}$, CD_3COCD_3 , δ : 7.7-7.1 (5H, m) (-COOH, CD_3COCD_3 中、検出できない)

実施例 7

5-ヨード-2, 2'-ビチエニル及び5, 5'-ジヨード-2, 2'-ビチエニルの合成

5-ヨード-2, 2'-ビチエニル

A. 硝酸法

(1) ヨウ素0.65gをエチルアルコール30mlに溶解し、2, 2'-ビチエニル0.8gが仕込まれた120ml三つ口フラスコに仕込んだ。室温で攪拌しながら、硝酸3ml (濃硝酸1.5ml + H_2O 1.5ml) を滴加し、24時間後、エチルアルコールを減圧留去した。その後、 CH_2Cl_2 で残渣抽出し、抽出液を5% NaOH 水溶液で二回 (20ml x 2) 洗浄した後、 H

2, 2'-ビチエニル0.8gをエチルアルコール50mlに溶解し、500ml二つ口フラスコに仕込んで磁動スターラーで攪拌しながら、ヨウ素20.3g含有のエチルアルコール200mlと五酸化二ヨウ素6.7g含有の H_2O 30mlとを順に滴加し、室温で5時間攪拌した。その後、エチルアルコールを減圧留去し、 CH_2Cl_2 で残渣を抽出した。10%炭酸ナトリウム (150ml x 2) と H_2O (200ml x 2) で抽出液を洗浄し、無水 MgSO_4 で抽出した有機性成分を乾燥し、濾過した。次いで、溶媒を減圧留去 (105-110°C/0.1mmHg) して生成物としての5-ヨウ素化物 (VI) 36.8g (収率63%)を得た。最後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン) で精製し、m. p. 170°Cである5, 5'-ジヨウ素化物 (VII) 5.36g (収率6.4%)を得た。

(2) CHCl_3 を溶媒としてエチルアルコールを取替えて温水浴で加熱還流した以外、上記(1)と同様にした。収率は、37%であった。

B. ヨウ素酸法

2, 2'-ビチエニル33.2gをエチルアルコール50mlに溶解し、500ml二つ口フラスコに仕込んで磁動スターラーで攪拌しながら、ヨウ素20.3g含有のエチルアルコール200mlと五酸化二ヨウ素6.7g含有の H_2O 30mlとを順に滴加し、室温で5時間攪拌した。その後、エチルアルコールを減圧留去し、 CH_2Cl_2 で残渣を抽出した。10%炭酸ナトリウム (150ml x 2) と H_2O (200ml x 2) で抽出液を洗浄し、無水 MgSO_4 で抽出した有機性成分を乾燥し、濾過した。次いで、溶媒を減圧留去 (105-110°C/0.1mmHg) して生成物としての5-ヨウ素化物 (VI) 36.8g (収率63%)を得た。最後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン) で精製し、m. p. 170°Cである5, 5'-ジヨウ素化物 (VII) 5.36g (収率6.4%)を得た。

(1) $^1\text{H-NMR}$:

(a) 5-ヨード-2, 2'-ビチエニルの $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

δ : 6.62-7.20 (m)

(b) 5, 5'-ジヨード-2, 2'-ビチエニルの $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

δ : 7.05 (2H, d)

δ : 6.7 (2H, d)

(2) 赤外スペクトル

(a) 5-ヨード-2, 2'-ビチエニルの赤外スペクトル 3060, 3100 cm^{-1} 芳香族C-H吸収

850, 840, 820, 760, 680 cm^{-1} 2, 2'-ビチエニル吸収

(b) 5, 5'-ジヨード-2, 2'-ビチエニルの赤外スペクトル

855, 782 cm^{-1} 対称2, 2'-ビチエニル吸収

(3) MS

(a) 5-ヨード-2, 2'-ビチエニルのMS

$M^+ = 292$ (100)

$M^+ - I = 165$ (14)

(b) 5, 5'-ジヨード-2, 2'-ビチエニルのMS

$M^+ = 418$ (100)

$M^+ - I = 291$ (9)

実施例 8

2, 2'-ビチエニル-5-メタノールの合成

ビチエニルカルボキシアルデヒド20gをメタノール50mlに溶解した後、 NaBH_4 を添加し、気体が生じ

なくなるまで攪拌した。TLCで反応が徹底的に進行したことを確認した後、メタノールを減圧留去し、 H_2O で洗浄した。その後、 CH_2Cl_2 で抽出し、飽和食塩水で抽出物を再抽出し、 $MgSO_4$ で再抽出液を乾燥した。最後に溶媒を減圧留去し、目的物20.1g(収率99%)を得た。

【0052】MS: $M^+ = 196$

UVmax: 300-320

IR: 3000-3500 cm^{-1} , -OH

1H -NMR, d_6 -DMSO, δ : 4.5~4.6 (2H, d), 5.5-5.52 (1H, t), 6.6~7.4 (5H, m)

実施例9

N-チエニリデンアニリンの合成

5-チオフェニルカルボキシアルデヒド9.35mlをベンゼン50mlに溶解した後、アニリン9.13mlを添加し、4時間過熱還流した。その後、モレキュラーシーブ(3A, 4A)を添加し、0.5時間還流を続けた。最後に、ベンゼンを減圧流去し、黄色の油状生成物19.4gを得た。

【0053】実施例10

N-(チオフェン-5-イル)-メチル-アニリンの合成

実施例9の生成物18.7gをメタノール50mlに溶解し、氷冷下、攪拌しながら $NaBH_4$ を添加し、気体を生じなくなるまで添加作業を継続させた。しかる後、混合反応液中のメタノールを留去し、 H_2O で残渣を洗浄した。次いで CH_2Cl_2 で抽出し、飽和食塩水で抽出液を洗浄した後、 $MgSO_4$ で乾燥した。最後に、乾燥した抽出液を濾過して減圧濃縮し、白い透明針状の結晶状目的物17.57g(収率93%)を得た。

【0054】MS: $M^+ = 189$

1H -NMR, $CDCl_3$, δ : 4.0 (1H, broad), 4.46 (2H, s), 6.62-7.1 (8H, m)

実施例11

N-ビチエニリデンアニリンの合成

ビチエニルカルボキシアルデヒド5.024gをベンゼン45mlに溶解した後、アニリン2.4mlを添加して85℃で還流下24時間攪拌した。次いで、ベンゼンを留去した後、減圧濃縮し、目的物6.9gを得た。

【0055】 1H -NMR, $CDCl_3$, δ : 6.97-7.33 (10H, m), 8.44 (1H, s)

実施例12

N-(2,2'-ビチオフェン-5-イル)-メチル-アニリンの合成

N-ビチエニリデンアニリン6.9gをメタノール250mlに溶解し、氷冷下、攪拌しながら $NaBH_4$ を添加し、気体が生じなくなるまで添加作業を継続させた。しかる後、混合反応液下のメタノールを留去し、 CH_2

Cl_2 で抽出した。次いで水と食塩水で抽出液を洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した。次いで、乾燥した抽出液を濾過した後、濾液を減圧濃縮し、黄色の固体状生成物6.4g(収率91.6%)を得た。

【0056】MS: $M^+ = 271$

1H -NMR, $CDCl_3$, δ : 4.49 (1H, N H, broad), 4.80 (2H, s), 6.69-7.26 (10H, m)

実施例13

[N-(2,2'-ビチオフェン-5-イル)-メチル]-2,3-ジヒドロキシープロパン-イミンの合成
ビチエニルカルボキシアルデヒド5.7gをベンゼン60mlに溶解し、ゆっくりと2,3-ジオール-プロピルアミン2.3mlを添加し、85℃で5時間還流した。その後、モレキュラーシーブを添加し、0.5時間還流した。最後に、減圧濃縮し、黄色の固体状目的物9.7gを得た。

【0057】MS: $M^+ = 267$

1H -NMR, $CDCl_3$, δ : 8.3 (1H, s), 7.33-6.99 (5H, m), 3.97 (1H, m), 3.77 (2H, m), 3.70 (2H, m), 2.5-3.3 (2H, broad)

実施例14

[N-(2,2'-ビチオフェン-5-イル)-メチル]-2,3-ジヒドロキシープロピルアミンの合成
実施例13の生成物9.2gをメタノール50mlに添加し、氷冷下、攪拌しながら、 $NaBH_4$ を添加し、気体が生じなくなるまで添加作業を継続させた。しかる後、反応混合液を減圧濃縮し、クロロホルムとメタノールで残渣を抽出し、食塩水で抽出液を洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した。その後、減圧濃縮し、トルエン2mlを添加した後、再び減圧濃縮して牛乳色を帯びた黄色の粘性目的物7.9g(収率85%)を得た。

【0058】MS: $M^+ = 269$

実施例15

2-プロモチオフェン及び2,5-ジプロモチオフェンの合成

一つの口に温度計、二つの口にそれぞれ漏斗を取り付けた三つ口フラスコを用意し、二つの漏斗内にそれぞれ H_2SO_4 (a g) (20%wt)と $NaBrO_3$ (a g) 9gを仕込んだ。氷冷下、内容物を攪拌しながら、15gチオフェンとHOACを添加し、温度が10℃以下になった後、ゆっくりと前記 H_2SO_4 (a g)と $NaBrO_4$ の水溶液を滴加した。滴加が1時間位かかった。反応が非常に激しいので $NaCl$ を氷浴に入れた。なお、 H_2SO_4 の添加量も過剰であった。さらに反応を3~4時間継続させた後(GCでチオフェン/プロモチオフェンの比率が変わらないことを検知した後)、 CH_2Cl_2 をフラスコ内に仕込んで混合反応液を抽出した。次いで、 $Na_2S_2O_3$ 水溶液で抽出液を洗浄した

後H₂Oでそれぞれ中性になるまで洗浄した。最後にGCで分析し、実際の生成物は減圧濃縮により得られた。

【0059】b₁₀: 33-41℃ 2-ブロモチオフェン獲得

b₁₀: 76-80℃ 2, 5-ジブロモチオフェン獲得
TLC, R_f: 2-ブロモチオフェン: 0.72 (n-ヘキサン)

2, 5-ジブロモチオフェン: 0.78

実施例16

ターチオフェンの合成

乾燥器で十分に乾燥した250ml三つ口フラスコにMg 1.24gを仕込んで、三つの口にそれぞれ温度計、コンデンサー、漏斗を取り付けた後、漏斗内に2-ブロモチオフェン/ドライエーテル溶液を仕込み、コンデンサーにN₂ノズルを取り付けた。

【0060】準備作業終了後、N₂気体フラスコ内に導入して完全に乾燥した後、前記2-ブロモチオフェン/ドライエーテル溶液とドライエーテル30mlを添加し、さらに触媒とする一滴のMeIと一結晶粒のI₂をフラスコ内に仕込んだ後、ゆっくり2-ブロモチオフェン/ドライエーテル溶液を滴加し、15分間滴加作業完了後、継続的に30分間攪拌した。攪拌終了後、反応混合液を室温まで冷却し、臭素化チオフェンとマグネシウムの化合物を得た。

【0061】一方、前記三つ口フラスコと同じ乾燥した250ml三つ口フラスコに、NiCl₂ 0.07gとドライエーテル40mlと2, 5-ジブロモチオフェン5.0gを仕込んで、さらに、製造しておいたグリニャール試薬をゆっくりと滴加し、滴加が30分間かかった。次いでシリコン油浴で6時間還流加熱した。その後、フラスコを氷浴内に入れて2N HCl 20mlを添加し、エーテル含有の成分を分離し、さらにエーテルでH₂O含有の成分を抽出し、炭酸ナトリウム水溶液で合併したエーテル含有の成分を洗浄した。最後に、MgSO₄で乾燥し、HPLC、内標準法（アントラセンを内標準物とする）で定性し、m.p. 94-95℃である目的物（収率93.8%）を得た。

【0062】HPLC操作条件

カラム: RP-18 (Merck)

流速: 1.2ml/min

溶媒: CH₃CN: H₂O = 90:10

滞留時間

ピチオフェン: 2.99

ターチオフェン: 4.34

テトラチオフェン: 12.66

実施例17

2-ホルミルターチオフェンと2, 5"-ジホルミルターチオフェンの合成

DMFに15mlとPOCl₃ 1.03mlを50ml三つ口フラスコに仕込んで、N₂雰囲気下、数分間攪拌

した後、ターチオフェン/DMF溶液2.48gを滴加しながら、70℃まで加熱した。滴加作業完了後、110℃まで加熱し、25時間反応させた後、室温まで冷却し、クロロホルム100mlを添加して抽出し、MgSO₄で抽出物を乾燥した。次いで、乾燥した抽出液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液: クロロホルム: n-ヘキサン = 2.8）で精製し、m.p. 141~142℃である2-ホルミルターチエニル1.94g（収率: 74.2%）を得た。

【0063】一方、クロロホルム: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 190:5:5である溶出液を用いてm.p. 219~220℃である2, 5"-ジホルミルターチエニル0.13g（収率: 4.3%）を得た。

【0064】HPLC操作条件

溶媒: MeOH: H₂O = 80:20

流速: 1.0ml/min

カラム: RP-18

滞留時間

2-ホルミルターチオフェン: 10.34

2, 5"-ジホルミルターチオフェン: 6.54

UVスペクトル:

2-ホルミルターチオフェン λ_{max}: 400nm

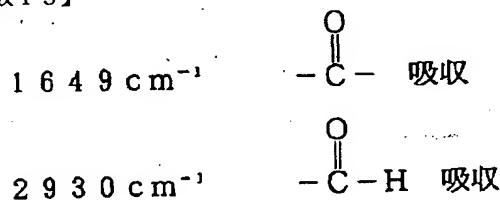
2, 5"-ジホルミルターチオフェン λ_{max}: 410nm

IR スペクトル: KBr

2-ホルミルターチオフェン

【0065】

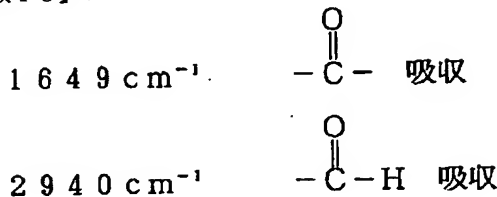
【数15】



【0066】2, 5"-ジホルミルターチオフェン (図7)

【0067】

【数16】



【0068】¹H-NMR スペクトル CDCl₃, S:

2-ホルミルターチオフェン

9.84 (1H, -C-H)

7. 67 (1H, H₃, d, J₃ 4=4)
 7. 25 (2H, H₃", 5", d, J=4. 5)
 7. 21 (2H, H₃', 4, d, J=4)
 7. 02 (1H, H₄", t, J=~4)
 2, 5"-ジホルミルターチオフェン
 9. 86 (2H, 2-C-H)
 7. 67 (2H, H₃, 4", d, J₃ 4=4)
 δ : 7. 30 (2H, H₃' 4', s)
 δ : 7. 27 (2H, H₄ 3", d, J=4)

MS:

2-ホルミルターチオフェン

M⁺: 276

2, 5"-ジホルミルターチオフェン

M⁺: 304

実施例18

2-アセチルターチオフェンと2, 5"-ジアセチルターチオフェンの合成ターチオフェン4. 96 gと無水醋酸25 mlを50 ml丸底フラスコに仕込んで、該フラスコにコンデンサーと乾燥管を取り付けた。その後、110℃まで加熱し、85%リン酸8滴を添加し、4時間反応した後、室温まで冷却した。次いで、冷却した反応混合液を冷水に傾注し、炭酸水素ナトリウムで中和して、濾過した。その後、H₂Oで濾取物を洗浄し、減圧乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: EtOAc: n-ヘキサン=2: 8)で精製し、純2-アセチルターチオフェンを得、さらにクロロホルム-n-ヘキサン系によって再沈殿すれば、黄色の片状晶体(mp: 175~176℃)を得た。2, 5"-ジアセチルターチオフェンについては単離できなかったが、UV図で確認できた。

【0069】

HPLC操作条件

カラム: RR-18

流速: 1. 0 ml/min

溶出剤: MeOH: H₂O=80: 20

滞留時間

2-アセチルターチオフェン : 8. 68

2, 5"-ジアセチルターチオフェン : 7. 32

1672

1616

1220

1425

【0072】HPLC操作条件

溶出液: MeOH: H₂O=80: 20

カラム: RP-18

流速: 1. 0 ml/min

滞留時間: 2. 34 min

※水にNH₄PO₄を添加し、緩衝液を調製した。

TLC, R_f: 0. 6 (2-アセチルターチオフェン), 0. 3 (2, 5"-ジアセチルターチオフェン) (醋酸エチル: n-ヘキサン=1: 1, v/v)

UVスペクトル

2-アセチルターチオフェン λ_{max} :

390 nm

2, 5"-ジアセチルターチオフェン λ_{max} :

410 nm

2-アセチルターチオフェン

10 IRスペクトル

2-アセチルターチオフェン

IR (KBr): 3130, 3000, 1650, 1275, 792, 711 cm⁻¹

¹H-NMR, CDCl₃, δ : 2. 54 (3H, -CH₃), 7. 02 (1H, m, H₄"); 7. 10 (1H, H₃", d, J=3), 7. 13 (1H, H₄, d, J=3), 7. 20 (2H, H₃', H₄', t, J=4), 7. 25 (1H, H₅", d, J=3), 7. 57 (1H, H₃, d, J=3)

20 MS

M⁺=290

実施例19

 α -ターチエニルアクリル酸の合成

2-ホルミルターチオフェン0. 276 gとマロン酸0. 212 gとピペリジン1 mlとピリジン10 mlを30 ml丸底フラスコに仕込み、攪拌しながら、水浴で2時間加熱した後、さらに30分間還流した。室温まで冷却した後、反応混合液をH₂Oに傾注し、希HClで酸化した後、室温下、3時間放置して濾過することにより赤褐色の固定を得、H₂Oで該固定を洗浄し、減圧乾燥した後、95%エチルアルコールで再結晶することにより赤褐色の針状晶体(mp: 237~238℃, (収率: 78. 6%))を得た。

【0070】UV: λ_{max} : 395 nmIR (KBr): 3200-2300 cm⁻¹ OH

【0071】

【数17】

cm⁻¹ C=Ocm⁻¹ -CH=CH-cm⁻¹ -C-O-cm⁻¹ -OH-

【0073】¹H NMR, d₆-DMSO, δ
 PMR (DMSO)

6. 13 (1H, -CH=CH-COOH, J=16)

7. 1 (1H, H₄", t, J=4)7. 3 (1H, H₄, d, J=4)50 7. 37 (3H, H₃' 4' 3", m)

57

7.48 (1H, H5", d, J=4)
 7.56 (1H, H3, d, J=5)
 7.70 (1H, -CH=CH-COOH, J=16)

MS:

M⁺ = 318

実施例20

α-ターチエニル-2-カルボン酸の合成

2-ホルミルターチオフェン0.276gをアセトン
 50mlに溶解し、その温度を15℃位に保持しながら、
 10 橙色のCrO₃/H₂O/H₂SO₄溶液(CrO₃ 0.9gとH₂O 12mlと濃H₂SO₄ 0.2ml
 からなる)をゆっくりと添加し、4時間反応させた後、
 温度を40℃まで上昇させ、さらに8時間反応させた。
 次いでH₂O 50mlを添加し、沈殿物を濾過して減
 圧乾燥し、黄色の固体を得た。最後にクロロホルムで洗
 浄し、m. p. が300℃より高い目的物150mg
 (収率51%)を得た。

【0074】UV: 340, 365nm

IR (KBr): 3200-2500, 1664, 1435, 1263 cm⁻¹

MS:

M⁺ = 292

¹H-NMR, d₆-DMSO, δ: 9.9 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.52~7.68 (6H, m)
 δ, CO₂OD: 738 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.71 (3H, s), 7.89 (1H, s), 9.88 (1H, s)

実施例21

2-ブromo-α-タチオフェン

α-ターチオフェン4.96gをクロロホルムと酢酸の
 混合液に溶解し、室温下、NBS 3.7gをゆっくりと
 添加し、16時間反応させた後、200ml H₂Oを添
 加した。その後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム
 の含有の画分をNa₂CO₃水溶液/クロロホルム-n
 -ヘキサンで再結晶し、m. p. が137~138℃で
 ある黄色の片状結晶(収率82%)を得た。

【0075】実施例22

α-ターチエニル-メタノールの合成

2-ホルミルターチオフェン0.5gをTHF 20ml
 1に溶解し、室温下、攪拌しながら、NaBH₄ 0.0
 34gを添加して2時間反応させた後、2-ホルミル
 ターチオフェンが全部なくなつてからH₂O 50mlを
 ゆっくりと添加し、クロロホルムで抽出した。次いで、
 MgSO₄で乾燥して濾過した後、濾液を減圧濃縮し、
 m. p. が151~152℃である淡黄色の目的物粉末
 (収率59.7%)を得た。

【0076】TLC, Rf=0.2 (n-ヘキサン: ク
 ロロホルム1:1, v/v)

HPLC操作条件

58

溶出液: 0.8ml/min

流速: 0.8ml/min

カラム: RP-18

滞留時間: 6.86min

MS: M⁺ = 278

UVスペクトル

λ_{max}: 355nm

IR (KBr)

3500-3076 cm⁻¹ -OH3061 cm⁻¹ C=C-H, 2950 cm⁻¹ -CH₂-1060 cm⁻¹ -C-O-C-

¹H-NMR, d₆-DMSO, δ: 4.60 (2H, d), 5.52 (1H, broad), 6.91 (1H, d), 7.09 (1H, dd)

7.15 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.31 (1H, dd), 7.51 (1H, d)

実施例23

20 エチル-α-ターチオフェン-メチルエーテルの合成 -
 2-ホルミルターチオフェン0.3gを50ml三角
 フラスコに仕込み、エチルアルコールを溶媒として添加
 した後、室温中、攪拌しながら、NaBH₄ 0.041
 gをゆっくりと添加した。次いで20分放置して澄ます
 状態になった後、希HClをゆっくりと添加して、気泡
 が生じなくなるまで添加作業を継続させた。その後、翌
 日まで攪拌し、クロロホルムで抽出してシリカゲルクロ
 マトグラフィーで精製し(溶出液: EtOAc: n-ヘ
 キサン=1:19)、粗生成物を得た。最後に、クロロ
 30 ホルム/n-ヘキサンから再結晶して淡黄色の片状の目
 的物結晶(m. p. = 76~77℃, 収率41%)を得た。

【0077】IR (KBr)

3050 cm⁻¹ C=C-H, 2971, 2852 cm⁻¹ -CH₂CH₃ 1091 cm⁻¹ -C-O-C-

¹H-NMR, CDCl₃, δ: 1.25 (3H, t), 3.55 (2H, q), 6.87 (1H, d), 6.95~7.1 (4H, m), 7.15 (1H, d), 7.20 (1H, d)

MS

M⁺ = 306M⁺ - OEt = 261

実施例24

2-シアノ-α-ターチオフェン(α-T-CN)と
 2,5"-ジシアノ-α-ターチオフェン(NC-α-T-CN)

α-ターチオフェン(α-T) 0.52gを無水CH₂Cl₂
 2に溶解し、N₂雰囲気下、溶液を0℃まで冷却した。

50 次いで、10分間でクロロスルホン酸イソシアネート

0.3 g/CH₂Cl₂ 3 mlを滴加し、1時間攪拌した後、DMF 0.2 g/CH₂Cl₂ 8 mlを滴加し、これにより黄色の沈殿物が迅速に消失した。2時間反応させた後、反応混合物を冷水に傾注し、CH₂Cl₂で抽出し、MgSO₄で抽出液を乾燥した。次いで、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサンで溶出し、α-T-O. 03 gを得、次にn-ヘキサン：酢酸エチル=197：3で溶出し、m. p. が117~118℃である黄色のα-T-CN 0.2 g (収率41%)を得、更にn-ヘキサン：酢酸エチル=190：10で溶出し、m. p. が208~210℃である黄色粉末状のNC-α-T-CN 15 mg (収率3%)を得た。

【0078】HPLC操作条件

溶出液 : MeOH:H₂O=80:20

流速 : 0.8 ml/min

カラム : RP18

滞留時間 : α-T-CH: 11.9 min

NC-α-T-CN: 7.86 min

UVスペクトル α-T-CN: λ_{max}: 375 nm

NC-α-T-CN: λ_{max}: 380 nm

IR (KBr): α-T-CN : 2212.3 cm⁻¹

CN-α-T-CN: 2214.3 cm⁻¹

MS: α-T-CN : M⁺ = 273

CN-α-T-CN: M⁺ = 298

TCL, R_f: α-T-CN=0.5 (n-ヘキサン：酢酸エチル1:1, v/v)

CN-α-T-CN=0.2

¹H-NMR, CDCl₃, δ: α-T-CN: 7.05 (1H, dd), 7.12 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.28 (1H, dd)

CN-α-T-CN: 7.18 (2H, d), 7.26 (2H, s), 7.71 (2H, d)

実施例25

エチルビチエニルアリクレートの合成

ナトリウム0.25 gと無水エチルアルコール20 mlを50 ml二つ口丸底フラスコに仕込み、ナトリウムがすべて使い尽くしてから4 Aモレキュラーシーブで脱水した酢酸エチル4 mlを添加し、冷却下15分間攪拌した後、ゆっくりと2-ホルミルジチエニル含有の酢酸エチル溶液10 mlを添加し、50℃位まで加熱した後、15~20時間反応させた(反応が十分に進行しない場合、さらにナトリウムを添加してもよい)。反応終了後、酢酸3 mlを添加し、生成した沈殿を速やかに溶解し、30分間攪拌した後、水30 mlを加え、酢酸エチル含有の成分を分離し、水で二回洗浄した後、その後、洗浄した成分をMgSO₄で乾燥し、濾過した後、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出

液: 酢酸エチル:n-ヘキサン=248:2)、黄色針状の目的物1.11 g (収率81%, mp: 60~61℃)を得た

IR (KBr)

3060 cm⁻¹ 芳香族 C-H

3000, 2950 cm⁻¹ -CH₂CH₃

1703 cm⁻¹ C=O

1614 cm⁻¹ -C=C-

1208 cm⁻¹ -C-O-C-

MS: M⁺ = 264:219 (-OEt)

¹H-NMR, CD₃COCD₃, δ: 1.27 (3H, t), 4.18 (2H, q), 6.17 (1H, d), 7.07 (1H, t), 7.21 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.72 (1H, d)

実施例26

2-ヨード-αターチオフェンの合成

ターチオフェン2.33 gを温度計とコンデンサーを取り付けた三つ口フラスコに仕込み、エチルアルコール70 mlで溶解した。しかる後、I₂, 1.10 gを溶解したエチルアルコール25 mlをゆっくりとフラスコに添加した。次いで、HIO₃ 0.47 gを溶解した水溶液1 mlをフラスコに滴加し、温度が30℃に保持するように滴加作業を行った。その後、4時間攪拌して赤褐色の反応混合物を黄色にした後、攪拌を中止し、得られた固定沈殿物を濾取し、EtOAcで溶解した。最後に得られたEtOAc溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、残渣を再結晶してm. p. 146~148℃である目的物1.82 g (収率51.7%)を得た。

【0079】実施例27

2, 2'-ビチオフェン-5-イル)-エチニルチエニルケトンの合成

ビチエニルカルボキシアルデヒド0.97 gをフラスコに仕込み、エチルアルコール10 mlで溶解し、氷浴でその温度を5~10℃に維持しながら、2-アセチルターチオフェン0.62 mlを添加し、更にKOH溶液(KOH 0.5 g, H₂O 1 ml及びエチルアルコール5 mlからなる)を加えた後、10分攪拌することにより橙色の結晶が析出した(TLCで反応終了を確認)。その後、反応混合物を冷蔵庫に一晩放置した。翌日、水25 mlで加水分解し、析出した固体を濾取し、エチルアルコールから再結晶して目的物1.33 g (収率86.1%)を得た。

【0080】m. p.: 129-130℃

M⁺: 302

実施例28

(2, 2'-ビチエニル(チオフェン-5-イル)-エチニルケトンの合成

アセチルビチオフェン1.052 gをエチルアルコール35 mlに溶解し、黄色の2-チオフェンカルボキシア

ルテヒド0.6mlを添加し、淡黄色の溶液を得た。次いでKOH溶液(KOH 0.5gをH₂O 1ml及びエチルアルコール5mlに溶解して得た溶液)を該淡黄色の溶液に加え、赤褐色の溶液を得、攪拌して反応させた。その後、反応不完全なため、さらに2-チオフェンカルボキシアルデヒド0.1mlを添加して継続的に攪拌した。TLCで反応終了を確認した後、反応系を冷蔵庫に一晩放置した。翌日フラスコを冷蔵庫から取出して反応混合物を加水分解し、析出した固体を濾過し、エチルアルコールから再結晶してm. p. 135~136℃である目的物1.2g(収率84.1%)を得た。

【0081】MS:

M⁺ = 302

実施例29

(2, 2'-ビチオフェン-5-イル)-エチニルp-ヒドロキシフェニルケトンの合成

ホルミルービチオフェン1.94gをエチルアルコール15mlに溶解し、さらにp-ヒドロキシフェニルメチルケトン1.36gを加え、薄ゴールドオレンジ色の溶液を得た。次いで、ゆっくりとH₂Oとエチルアルコールに溶解したKOH 1gを添加し、橙色の溶液を得た(若干の結晶が析出したが再び溶解した)。反応終了後、反応系を冷蔵庫に入れて一晩放置した。翌日、それを取り出して見たが、形成した結晶が室温で再び溶解した。次いで、冷水を加えて水解反応を行った後、酢酸2mlを加え、ゴールドオレンジ色の沈殿物を濾過し、エチルアルコールから再結晶してm. p. が202~205℃である目的物0.52gを得た。

【0082】MS:

M⁺ : 312

実施例30

ビチエニル(3-メトキシ-4-ヒドロキシーフェニル)-エチニルケトンの合成

3-メトキシ-4-ヒドロキシーベンズアルデヒド1gと3, 4-ジヒドロ-2H-ピナンをフラスコに仕込み、p-メチルベンゼンスルホン酸0.2gを添加し、攪拌して反応させた。反応終了後、ピナンを留去し、エチルアルコールで溶解した後、アセチルビチオフェン1.22gを加え、さらにKOH水溶液0.4gをゆっくりと添加した。反応終了後、冷水20ml添加して加水分解反応を行い、EtOAcで抽出した。次いで、抽出液を減圧蒸留し、黒い油状物を得、それをn-ヘキサンにつけた。翌日、まず淡黄色になったヘキサン溶液を珪砂30gに傾注し、さらに、アセトンにより残留した黒い物質を洗除して同じく同珪砂に傾注した。次いで濾液を集めて減圧蒸留し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: EtOAc : n-ヘキサン = 1 : 19 → 1 : 15 → 1 : 13)で精製した。最後に集めた画分中の溶媒を留去し、EtOAcから再結晶してm. p. が166~168℃である目的物0.24を得

た。

【0083】MS:

M⁺ = 342

実施例31

チニエル(チオフェン-2-イル)-エチニルケトンの合成

2-アセチルチオフェン11mlとチオフェン-2-カルボキシアルデヒド11mlをフラスコに仕込み、エチルアルコール10mlを添加した後、氷冷下、60% KOH水溶液4mlをゆっくりと注入し、固形物が生じるまで十分に攪拌した。反応終了後、反応混合物を冷水に傾注し、析出した大量の固定を濾取して淡黄色の結晶状固体を得た。この固体をエチルアルコールに溶解して再結晶処理によってm. p. が95℃である純結晶9.08gを得た。エチルアルコールに溶けない白い粉末状固体を濾取してmpが248℃である白い粉末状結晶を得た。母液の部分は、別に処理した。

【0084】実施例32

5-チエニルアクリル酸の合成

コンデンサーとN₂供給ノズルを取り付けた50ml二つ口フラスコに5-チオフェニルカルボキシアルデヒド4.2ml、マロン酸9.4gを仕込み、さらにピリジン18mlとヘキサヒドロピリジン0.3mlを添加した後、シリコン油浴で90℃位に加熱し、2時間攪拌した後、120℃位に昇温させ、10分間還流させた。反応終了後、反応混合液をビーカーに傾注した後、適量の蒸留水、エーテルと濃HCl 110mlを同ビーカーに注入し、攪拌後、分液漏斗に傾注した。次いで、エーテル含有の成分を集め、それ以外の成分にさらにエーテルを添加した抽出し、抽出液を上記エーテル含有の成分と合併し、MgSO₄を添加して乾燥した後、減圧濃縮し、残渣をエチルアルコールから再結晶してmpが148℃である高純度の針状結晶2.49gを得た。母液の部分は、別に処理した。

【0085】実施例33

2-ビチエニルアクリル酸の合成

コンデンサーと乾燥剤供給ノズルを取り付けた50ml二つ口フラスコにホルミルービチオフェン3.88gとマロン酸4.16gを仕込み、さらに、ピリジン15.5mlと、ヘキサヒドロピリジン1.4gを添加した後、シリコン油浴で90℃位に加熱し、2時間攪拌した後、120℃位に昇温させ、10分間還流させた。反応終了後、反応混合液をビーカーに傾注し、適量の蒸留水と濃HCl 40mlを中和と酸性化用として添加した。大量の橙色の固体を濾取し、アセトンで溶解した後、適量のシリカゲルを添加し、カラムクロマトグラフィーで精製した(溶出液: n-ヘキサン : アセトン = 5 : 2)。これにより極めて純粋の2-ビチエニルアクリル酸(m. p. : 175℃, M⁺ : 236)2.95gと2-ビチエニルエチレンジカルボン酸(m. p. :

207℃, $M^+ : 280, 236 (M^+ - COOH)$

0.16 gを得た。

【0086】実施例34

(ビチオフェン-5-イル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-ベンテン-1-オン-3の合成

ホルミル-ビチオフェン3.92 gをフラスコに仕込んだ後、さらにエチルアルコール37 mlを添加してそれを溶解した。次いで、3-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブタノン3 mlを添加し、15℃位でフラスコの内容物を攪拌した。その後、60% KOH水溶液5 mlをゆ

【0087】実施例35

(ビチオフェン-5-イル)エテニルメチルケトンの合成

ホルミル-ビチオフェン3.93 gをエチルアルコール5.0 mlに溶解し、さらにアセトン2 mlを添加した。得られた混合液の温度を12℃位に維持しながら、希釈した45% KOH水溶液数滴をゆっくりと滴加することにより温度が17℃に上昇し、しかも固体がだんだん析出した。なお、その色も黄色から橙色に変化した。反応終了後、加水分解して極めて純粋の黄色結晶 ($m.p. : 204^\circ C$) 2.23 gを得た。母液部分は、別に処理した。 $M^+ : 234, 219 (M^+ - CH_3)$ 。

【0088】実施例36

(ビチオフェン-5-イル)エテニルジメトキシメチルケトンの合成

ホルミル-ビチオフェン4 gをエチルアルコール120 mlに溶解し、メチルジメキシメチルケトン3 mlを添加した後、その温度を16℃に維持しながら、50% KOH水溶液数滴をゆっくりと滴加することにより、反応混合液の色が黄褐色から濃緑色と濃褐色に変化すると共に、固体を徐々に析出した。なお、反応温度は、上昇しなかった。反応終了後、加水分解することにより得られた固体をアセトンで溶解し、適量の吸着用シリカゲルを添加した後、カラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル: n -ヘキサン=1:19) で精製した。極めて純粋の黄色結晶 ($m.p. : 74^\circ C$) 1.88 gを得た。 $M^+ : 294, 219 (M^+ - CH(OC$

$H_3)_2]$

実施例37

2-アセチル-5-ヨードチオフェンの合成

無水酢酸15.67 gと85%リン酸1.02 gを混合した後、80℃まで加熱し、無水酢酸15.03 gに溶解した2-ヨードチオフェン21.00 g (0.1モル)を添加した。その後、混合物を105℃まで加熱し、2時間反応させた。反応後、反応混合液を水200 mlに傾注し、 $NaHCO_3$ で中和して生成した固体を濾取し、水20 mlで洗浄した。最後に、該固体を減圧乾燥し、 n -ヘキサンから再結晶して $m.p. : 124^\circ C \sim 127^\circ C$ である目的物結晶10.12 g (収率40.16%)を得た。

(1) 1H -NMRスペクトル

$\delta 7.16 - \delta 7.26 (2H, m, H_3, H_4)$

$\delta 2.43 - \delta 2.49 (3H, s, -C-CH_3)$

(2) IR吸収スペクトル

$1630 cm^{-1}$ Ar-C- 吸収

$1350, 1390 cm^{-1}$ -CO-CH₃ 吸収

$800 cm^{-1}$ チオフェン吸収

(3) MS:

$M^+ = 252 (100)$

$M^+ - CH_3 = 237 (69)$

(4) R_f値:

0.53 (n -ヘキサン/酢酸エチル=3/1より)

実施例38

5-アセチル-2, 2'-ビチエニル及び5, 5'-ジアセチル-2, 2'-ビチエニルの合成

ビチオフェン2.40 g (0.013モル)を無水酢酸8 mlに溶解し、 N_2 雰囲気下、還流まで加熱した後、85%リン酸6滴を添加し、5時間反応した。反応終了後、反応混合液を氷200 gに傾注し、1時間攪拌した後、生成した固体を濾取し、それを蒸留 ($148^\circ C / 0.8 mmHg$) して5-アセチル-2, 2'-ビチエニル ($mp : 112^\circ C \sim 113^\circ C$, 収率68.2%) 1.98 gを得た。

【0089】残渣をさらに蒸留し、ジオキサンから再結晶してジアセチル-2, 2'-ビチエニル ($mp : 236^\circ C \sim 239^\circ C$, 収率7.1%) 0.24 gを得た。

(1) 1H -NMRスペクトル: $CDCl_3$; δa . 5-アセチル-2, 2'-ビチエニル

【0090】

【数18】

7. 39-7. 53 (1H, m, H4)

7. 16-7. 30 (2H, m, H3, 5')

6. 86-7. 13 (2H, m, H3', 4')

2. 36- δ 2. 56 (3H, s, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$)

【0091】 b. 5, 5' -ジアセチル-2, 2' -ビ
チエニル

【0092】

¹⁰ 【数19】

87. 66-7. 50 (2H, m, H4, 4')

7. 46-7. 20 (2H, m, H3, 3')

2. 66-2. 53 (6H, s, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$)

【0093】 (2) IR吸収スペクトル

【0094】

a. 5-アセチル-2, 2' -ビチエニル

【数20】

3080 cm^{-1} 芳香族C-H吸収

830, 795, 715 cm^{-1} ビチオフェン吸収

1645 cm^{-1} Ar- $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ -吸収

【0095】 b. 5, 5' -ジアセチル-2, 2' -ビ
チエニル

【0096】

【数21】

1630 cm^{-1} Ar- $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ -吸収

795, 950 cm^{-1} ビチオフェン吸収

【0097】 (3) MS:

a. 5-アセチル-2, 2' -ビチエニル

$M^+ = 208$ (77)

$M^+ - \text{CH}_3 = 193$ (100)

b. 5, 5' -ジアセチル-2, 2' -ビチエニル

$M^+ = 250$ (100)

$M^+ - \text{CH}_3 = 235$ (23)

(4) Rf値

a. 5-アセチル-2, 2' -ビチエニル

0. 53 (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1より)

b. 5, 5' -ジアセチル-2, 2' -ビチエニル

0. 30 (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1より)

実施例39

2-ニトロチオフェンの合成

チオフェン8. 42 g (0. 1モル) を無水酢酸40 mlに溶解し、氷冷下、 N_2 雰囲気下、酸6. 5 mlと酢酸20 mlの混合液をゆっくりと滴加し、酸の滴加作業終了後、室温で一晩攪拌した。その後、酢酸エチル20 ml添加し、順に水(100 ml x 2)、10% Na

HCO_3 水溶液(100 ml x 2)、水(100 ml x 2)で洗浄することにより酸を洗除した。次いで無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した後、n-ヘキサンから再結晶してm. p. が42℃である2-ニトロチオフェン6. 89 g (収率53. 4%)を得た。

(1) ^1H -NMRスペクトル

7. 76-7. 93 (1H, m, H3)

7. 40-7. 68 (1H, m, H5)

6. 93-7. 16 (1H, m, H4)

(2) IR吸収スペクトル

3090 cm^{-1} 芳香族C-H吸収

809, 730 cm^{-1} チオフェン吸収

1510, 1330, 850 cm^{-1} C- NO_2 吸収

(3) MS

$M^+ = 129$ (100)

(4) Rf値

0. 21 (n-ヘキサンより)

実施例40

5-ニトロ2, 2' -ビチエニルの合成

ピチオフェン 5.12 g (3.08×10^{-2} モル) を無水酢酸 17 ml に溶解し、氷冷下、 N_2 雰囲気、酸 2.5 ml と無水酢酸 8 ml の混合液をゆっくりと滴加し、2 時間攪拌した後、反応を中止した。その後、酢酸エチル 200 ml を添加し、順によって水 ($100 \text{ ml} \times 2$)、10% $NaHCO_3$ 水溶液 (20 ml)、水 ($100 \text{ ml} \times 2$) で洗浄することにより洗除した。次いで、無水 Na_2SO_4 で有機性成分を乾燥した後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムで濾過した後、 n -ヘキサン/酢酸エチル (10:3) 系から再結晶して mp が $109^\circ C$ である目的物 3.10 g (収率 47.7%) を得た。

(1) 1H -NMR スペクトル: $CDCl_3$, δ

7.70-7.86 (1H, m, H4)

7.22-7.43 (2H, m, H3, 5')

6.50-7.15 (2H, m, H3, 4')

(2) IR 吸収スペクトル

3080 cm^{-1} 芳香族吸収

$825, 798, 715 \text{ cm}^{-1}$ ピチオフェン吸収

$1480, 1325 \text{ cm}^{-1}$ C-NO₂ 吸収

(3) MS:

$M^+ = 211 (100)$

(4) Rf 値:

0.11 (n -ヘキサンより)

実施例 41

2, 2'-ビチエニル-5-メタノールの合成

2, 2'-ビチエニル-5-カルボキシアルデヒド 1.

0 g (5.2×10^{-3} モル) をメタノール 10 ml と 3.

7% アルデヒド 3 ml に溶解し、ゆっくりと $60^\circ C \sim 6$

$5^\circ C$ まで加熱した。しかる後、60% KOH 水溶液 4.

5 ml を添加し 4.5 時間反応させた。反応終了後、水

20 ml を添加し、酢酸エチル ($50 \text{ ml} \times 2$) で抽出

し、抽出液を乾燥した後、溶媒を留去し、シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーによって精製した。m. p. が

41~42. $5^\circ C$ である目的物 0.80 g (収率 78.

7%) を得た。

(1) 1H -NMR スペクトル: $CDCl_3$, δ

6.80-7.16 (5H, m, 芳香族 H)

4.61-4.74 (2H, br. s., $-CH_2-OH$)

1.53-1.86 (1H, br. s., $-CH_2-OH$)

(2) IR 吸収スペクトル

3060 cm^{-1} (broad) \leftarrow OH 吸収

3060 cm^{-1} 芳香族 C-H 吸収

$835, 795, 688 \text{ cm}^{-1}$ ピチオフェン吸収

(3) MS:

$M^+ = 196 (100)$

$M^+ - OH = 179 (85)$

(4) Rf 値

0.33 (n -ヘキサン/酢酸エチル 3/1 より)
実施例 42

5-[4-ヒドロキシ(1)-ブチニル]-(2, 2')-ビチエニルの合成

a、ヨード化第一銅

$CuSO_4$ 25 g を 400 ml ビーカーに仕込み、水 1

50 ml を添加して溶解し、第一溶液を用意した。一

方、KI 36.5 g と $Na_2S_2O_3$ を 100 ml ビ

ーカーに仕込み、水を添加して溶解し、第二溶液を用意

した。しかる後、該第二溶液を前記第一溶液に傾注し、

沈殿がでなくなるまで絶えずに攪拌した。次いで、さら

に 15 分間攪拌し、沈殿物を濾取した後、水 20 ml と

エチルアルコールで該沈殿物を数回洗浄し、乾燥した。

ヨード化第一銅 23 g (収率 80%) を得た。

【0098】 $2CuSO_4 + 4KI + 2Na_2S_2O_3$

$\rightarrow 2CuI \downarrow + 2K_2SO_4 + Na_2S_4O_6 + 2NaI$

I

b、銅アセチリドの製造

ヨード化第一銅 36.34 g 含有のアンモニア水 300

ml をゆっくりと 3-ブチン-1-オール含有のエチルア

ルコール 150 ml に添加し、室温で一時間攪拌した

後、生成した黄緑色の固体を濾取し、青色の濾液がなく

なるまで水 30 ml で数回洗浄した後、エチルアルコ

ールでさらに洗浄した。次いで、水などを減圧留去し、淡

黄色の目的物 19.26 g (収率 90%) を得た。

c、5-[4-ヒドロキシ(1)-ブチニル]-(2, 2')-ビチエニルの合成

コンデンサーと、温度計と N_2 供給ノズルを配置した茶

色の 250 ml 三つ口フラスコに、5-ヨード-2,

2'-ビチエニル 17.07 g 含有のピリジン 100 ml

を仕込み、3-ブチン-1-オールの第一銅塩を添加

し、 N_2 雰囲気下、3 時間半還流するまで加熱した。反

応終了後、ピリジンを留去し、 CH_2Cl_2 で抽出 (2

$00 \text{ ml} \times 2$) し、抽出液から生成した固体を濾除した

後、水 ($150 \text{ ml} \times 2$) 10% $NaHCO_3$ 水溶液

($100 \text{ ml} \times 2$) 水 ($150 \text{ ml} \times 2$) で洗浄した。

次いで無水 $MgSO_4$ でその有機性成分を乾燥し、溶媒

を留去して粗生成物を得た。最後に該粗生成物をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、溶出液が n -

ヘキサンである場合、2, 2'-ビチエニル 3.56 g

を得た。溶出液が n -ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1 で

ある場合は、淡黄色の目的物結晶 8.49 g (収率 62

%) を得た。

(1) 1H -NMR スペクトル: $CDCl_3$, δ

6.75-7.20 (5H, ピチオフェン上の H)

3.7 (2H, t, $-CH_2OH$),

2.7 (2H, t, $-CH_2-CH_2OH$)

H)

(2) IR 吸収スペクトル

3300 cm^{-1} (broad) OH 吸収

1032 cm⁻¹ C—O吸収
835, 830, 795, 690 cm⁻¹ 2, 2'-ビ
チオフェン吸収

(3) MS:

M⁺ 234 (17)
M⁺ -CH₂ OH 203 (10)
チオフェン 84 (100)

実施例43

5-[4-トシルオキシ-(1)-ブチニル]-(2, 2')-ビチエニルの合成

実施例42の生成物8.48gをピリジン100mlに溶解し、250ml三口フラスコに仕込み、N₂ 雰囲気下、p-トシル塩化物16gを添加し、室温で一晩攪拌した後、ピリジンを減圧留去した。その後、酢酸エチルとCH₂Cl₂などで(100ml x 2)抽出し、不溶性固体を濾除した後、水(100ml x 2)、5% HCl水溶液(100ml x 2)、水(100ml x 2)という順で洗浄し、無水MgSO₄でその有機性画分を乾燥して濾過した。次いで、溶媒を留去し、粗目的物を得た。シリカゲルカラム快速クロマトグラフィーで(溶出液: 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:6)精製し、目的物6.25g(収率44%)。その上、5-[4-クロロ-(1)-ブチニル]-(2, 2')-ビチエニル1.48g(収率16%)を得た。

(1) ¹H-NMRスペクトル: CDCl₃, δ
6.8~7.8 (m, 芳香族H)
4.06 (2H, t, -CH₂CH₂-O-)
2.75 (2H, t, -CH₂-CH₂-O-)
2.33 (3H, s, -CH₃)

(2) IR吸収スペクトル
3030 cm⁻¹ 芳香族C-H吸収
2950, 2910 cm⁻¹ 脂肪族C-H吸収
1340, 1170 cm⁻¹ -SO₂-吸収
970 cm⁻¹ S-O吸収
885, 800, 755, 690, 660 cm⁻¹ 2, 2'-ビチオフェニル吸収

(3) MS:

M⁺ 388 (82)
M⁺ -トシルH 216 (100)

実施例44

5-[4-クロロ-(1)-ブチニル]-(2, 2')-ビチエニルの合成

5-[4-ヒドロキシ-(1)-ブチニル]-(2, 2')-ビチエニルをピリジン50mlに溶解し、N₂ 雰囲気下、POCl₃ 2gを加え、室温で4時間攪拌した。次いでピリジンを留去し、酢酸エチル(50ml x 2)で抽出し、濾過後、飽和食塩水(100ml x 2)、水(100ml x 2)で洗浄し、無水MgSO₄で有機性画分を乾燥した後、濾過して溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(溶出物: 酢酸エチル: n

-ヘキサン=1:5)で精製し、目的物1.80g(収率71%)を得た。

(1) ¹H-NMR スペクトル: CDCl₃, δ
6.9~7.3 (5H, m, ビチエニル上のH)
3.65 (2H, m, -CH₂CH₂-Cl)
2.90 (2H, m, -CH₂CH₂-Cl)

(2) IR吸収スペクトル

3050, 3030 cm⁻¹ 芳香族C-H吸収
2960, 2910 cm⁻¹ 脂肪族C-H吸収
2205 cm⁻¹ -C≡C-吸収
835, 790, 740, 685, 658 cm⁻¹ 2, 2'-ビチエニル吸収

(3) MS:

M⁺ = 252 (100)
M⁺ -Cl = 217 (4)
M⁺ -CH₂Cl = 203 (23)

20 実施例45

5-[ブテン-(3)-イン-(1)-イル]-(2, 2')-ビチエニルの合成

A. トシレートエステルからの製造プロセス

実施例43の生成物6.26gをエチルアルコール60mlに溶解し、よく攪拌しながら、ゆっくりとKOH 10g含有の水とエチルアルコール(1:1)の混合液を滴加した(滴加時間: 10min)。ついで反応混合液を75℃で加熱攪拌した後、エチルアルコールを減圧留去し、酢酸エチル(50ml x 2)で抽出した後、分液漏斗に傾注して水(50ml x 2)、飽和食塩水(50ml x 2)、水(50ml x 2)という順で洗浄した。その後、その有機性画分を分離して無水MgSO₄で乾燥し、濾過した後、溶媒を減圧留去し、粗目的物を得た。最後に、シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1)で精製し、目的物2.83g(収率81%)を得た。

(1) ¹H-NMR スペクトル: CDCl₃, δ
6.90~7.15 (5H, m ビチエニル上のH)
5.14~6.2 (3H, m, -CH=CH₂)

40 (2) IR吸収スペクトル

3100~3050 cm⁻¹ 芳香族C-H吸収
2195 cm⁻¹ -C≡C- 吸収
1600, 1500 cm⁻¹ 芳香族-C=C-吸収
960, 910 cm⁻¹ -CH=CH₂ 吸収
835, 790, 680 cm⁻¹ 2, 2'-ビチエニル吸収

(3) MS:

M⁺ = 216 (100)

B. 塩化物からの製造プロセス

5-[4-クロロ-(1)-ブチニル]-(2, 2')

ービチエニルをエチルアルコールに溶解し、よく攪拌しながらKOHのエチルアルコール溶液を滴加した後、75℃まで加熱し、15分間反応させた。その後の処理は、上記Aと同様であった。これによっても同じ目的物を得ることができ、収率は90%以上であった。

【0099】実施例46

5-[4-アセトキシ(1)-ブチニル]-(2,2')-ービチエニルの合成

5-[4-ヒドロキシ(1)-ブチニル]-(2,2')-ービチエニル1.23gをピリジン6mlに溶解し、無水酢酸1mlを添加し、数分間攪拌して均一化した後、室温で24時間放置した。翌日、水20mlを加えて加水分解反応を行い、油状の生成物を得た。その後、酢酸エチル30mlを添加して該油状生成物を抽出した後、1NHCl(10ml x 3)、水(10ml x 1)、希KHCO₃水溶液(10ml x 1)で抽出液を洗浄し、溶媒とした酢酸エチルを減圧留去した。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%の酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、溶媒を減圧留去することにより淡黄色の油状目的物1.7gを得た

(1) ¹H-NMR スペクトル: CDCl₃, δ
7.3~6.8 (5H, m, ビチエニル上のH)
4.16 (2H, m, -CH₂CH₂-O-)
2.7 (2H, m, -CH₂CH₂-O-)

6.95~7.1 (5H, m, ビチエニル上のH)

4.2 (2H, t, J=7Hz, -CH₂CH₂-O-)

2.72 (2H, t, J=7Hz, -CH₂-CH₂-O-)

2.18 (2H, br. s, -O-C(=O)-CH₂-)

2.85 (2H, t, -CH₂-CH₂-O-)

【0101】(2) IR吸収スペクトル

3090, 3040 cm⁻¹ 芳香族C-H吸収

1695, 1268, 1109 cm⁻¹ 芳香族エステル吸収

830, 800, 700 cm⁻¹ 2, 2'-ービチエニル吸収

(3) MS:

M⁺ = 388 (16)

M⁺ - C₆H₅COOH 216 (100)

実施例48

5-[4-パルミトイルオキシ(1)-ブチニル]-(2,2')-ービチエニルの合成

5-[4-ヒドロキシ(1)-ブチニル]-(2,2')-ービチエニル0.6gをピリジン10mlに溶解し、塩化パルミトイル1.2mlを添加して均一になる

2.0 (3H, s, -OCOCH₃)

(2) IR吸収スペクトル

3050 cm⁻¹ 芳香族C-H吸収

2960, 2900 cm⁻¹ 脂肪族C-H吸収

1737, 1232, 1018 cm⁻¹ エステル吸収
830, 795, 692 cm⁻¹ 2, 2'-ービチエニル吸収

(3) MS:

M⁺ = 276 (46)

M⁺ - AcOH = 216 (100)

実施例47

5-[4-イソバレルイルオキシ(1)-ブチニル]-(2,2')-ービチエニルの合成

5-[4-ヒドロキシ(1)-ブチニル]-(2,2')-ービチエニル1gをピリジン10mlに溶解し、イソバレルイルクロライド1mlを添加した後、均一になるように揺動させ、室温で一晩放置した。その後、加水分解、クロマトグラフィーなどの処理によって淡黄色油状の目的物1.06gを得た。

(1) ¹H-NMR スペクトル: CDCl₃, δ

【0100】

【数22】

ように揺動させた後、一日放置した。その後、加水分解により固体沈殿物を得た後、水を除去し、さらに酢酸エチル30mlを加え、水、希HCl水溶液、希炭酸塩水溶液、水で洗浄した後、乾燥してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、極めて薄い黄色の目的物結晶を得た。そのmpは68~69℃であった。

(1) ¹H-NMR スペクトル: CDCl₃, δ

7.26~6.84 (5H, m, ビチエニル上のH)

4.25 (2H, t, -CH₂CH₂-O-)

2.67 (2H, t, -CH₂CH₂-O-)

2.28 (2H, t, -OCOCH₂C₁₄H₂₉)

1.22 (29H, m, br-OCOCH₂C₁₄H₂₉)

(2) IR吸収スペクトル

3030 cm⁻¹ 芳香族C-H吸収

2950, 2840 cm⁻¹ 脂肪族C-H吸収
1730, 1170 エステル吸収
M⁺ - C₆H₅COOH 216 (100)

実施例49

5-[4-パルミトイルオキシ-(1)-ブチニル]-(2, 2')-ビチエニルの合成

5-[4-ヒドロキシ-(1)-ブチニル]-(2, 2')-ビチエニル0.6gをピリジ10mlに溶解し、塩化パルミトイル1.2mlを添加して均一になるように揺動させた後、一日放置した。その後、加水分解により固体沈殿物を得た後、水を除去し、さらに酢酸エチル30mlを加え、水、希HCl水溶液、希炭酸塩水溶液、水で洗浄した後、乾燥してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、極めて薄い黄色の目的物結晶を得た。そのmpは68~69℃であった。

(1) ¹H-NMR スペクトル: CDCl₃, δ

7.26~6.84 (5H, m, ビチエニル上のH)

4.25 (2H, t, -CH₂CH₂O-)

2.67 (2H, t, -CH₂CH₂O-)

2.28 (2H, t, -OCOCH₂C₁₄H

29)

1.22 (29H, m, br-OCOCH₂C₁₄H₂₉)

(2) IR吸収スペクトル

3030 cm⁻¹ 芳香族C-H吸収

2950, 2840 cm⁻¹ 脂肪族C-H吸収

1730, 1170 エステル吸収

830, 795, 670 cm⁻¹ 2, 2'-ビチエニル吸収

(3) MS:

M⁺ - 472 (25)

M⁺ - C₁₅H₃₁COOH 216 (100)

薬理試験

(一) 抗水腫に係わる動物試験

本試験において薬理試験を行なうに際してよく抗炎症の効果を測定するための足のうら浮腫法〔C. A. Winter, E. A. Risley and G. W. Nuss, *Biol. Med.*, 111, 544 (1962); A. P. Roszkowski, W. H. Rooks II, A. J. Tomolonis and L. M. Miller, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 179, 114 (1971)〕を採用し、カラゲナン(Carrageenan)(シグマケミカルカンパニー, No. C-3889, タイプ IV, ラムダーカラゲナン)を炎傷発生剤とし、インドメタシン(Indomethacin)(シグマケミカルカンパニー)を標準抑制剤とした。本発明に係わる化合物とインドメタシンを用いてそれらがカラゲナンで起こした炎症による水腫を抑制する効果の比較を活性の有無の判断基準とした。一般に言えば、消炎用西洋薬の抑

制効果は、20%~40%であるが、インドメタシンの最もよい抑制効果は、40%左右である。抑制効果が30%以上であれば、顕著な抗水腫効果を有するものと認められた。

【0102】1. 実験方法

①ネズミの足のうら部の体積測定

ピペットを連結配備した水銀槽内にネズミの足のうら部を入れてピペットで上昇した水銀の部分の体積を測定し、ネズミの足のうら部の体積とした。

②本発明化合物製剤の調製

適量の本発明化合物に適量の界面活性剤(Tween-80、或いはSS-10含有の混合乳化剤)を添加した後、適量の蒸留水を加え、所定の濃度を有する乳化製剤を調製した。

③標準消炎剤の調製

適量のインドメタシンに適量の水を添加し、0.4mg/mlの濃度を有する液体製剤を得、それを標準消炎剤とした。この標準消炎剤は、透明状の水溶液であり、使用前の日で調製され、一晩放置した後、使用に供した。室温で数日間放置した後でも、清澄であった。

④炎傷発生剤の調製

適量のカラゲナンに適量の水を添加し、10mg/mlの濃度を有する水溶液製剤を得、それを炎傷発生剤とした。この炎傷発生剤は、使用前の日で調製され、一晩放置した後、使用に供した。この炎傷発生剤によっては、起腫が容易に100%左右にコントロールできた。

⑤投与方式

A. 実験群

消炎剤、或いは本発明化合物製剤をマウスに経口投与した。1時間後、マウスの足のうらに炎傷発生剤を注入した。消炎剤と本発明化合物製剤の投与量は、マウスの体重により異なったが、通常体重100g当たり1mlであった。炎傷発生剤の注入量は、マウスごとに0.1mlであった。

B. 対照群

上記実験群に係わる実験を行なうと同時に、マウスに適量の濃度を有する界面活性剤を経口投与した。投与量は、マウス体重100g当たり1mlであった。炎傷発生剤の注入量は、上記実験組と同じであった。

⑥マウスの足のうら部の浮腫体積の測定

炎傷発生剤を注射してから3時間後、即ち、消炎剤、或いは本発明化合物製剤経口投与後4時間、マウスの足のうら部の体積を計測し、投与前の体積をマイナスした値を浮腫体積とした。

【0103】2. マウスの品種と購入先

品種: ロングバンス(Longevans)

購入先: 台湾大学医学部の動物センター

3. 実験結果の計算法

【0104】

【数23】

75

$$\text{起腫率 } E \% = \frac{V_t - V_n}{V_n} \times 100$$

【0105】 V_t : 投与(消炎剤、或いは本発明化合物

$$\text{抑制率 } I \% = \frac{E_0 - E_1}{E_0} \times 100$$

【0107】 E_0 : 対照群のマウス足のうらの起腫率 E_1 : 実験群マウスの足のうらの起腫率

4. 実験結果

表1は、山防風抽出液の実験結果である。この表から明らかなように無極性有機溶媒、酢酸エチル、及びエチルアルコールで抽出して得た抽出液は、顕著な腫引き効果を有するものと確認した。即ち、これらの本発明化合物を含む抽出液は、より高い消炎薬効を有するものと確認した。

【0108】表2～表11は、各種の合成チオフェン誘導体による実験結果である。これらの表から、天然の山防風抽出液と同じく、合成チオフェン誘導体も腫引き効果を有し、特に2-と5-に適當の置換基を有するものは、より高い活性を呈することが分かった。

【0109】(二) インターフェロン計測試験
実験方法

1. マウス(BALB/C, 20-25g)五匹の腹腔に、それぞれ本発明化合物製剤を注射し、5時間後、心臓から採血し、2500rpmで2.5分間遠心した後、血清を集めて、MEM(ミニウム エッセンシャル ミディアム)で4倍、8倍、16倍に希釈した。

2. MEMで $L-929$ 細胞を 1.5×10^5 cell/mlになるように希釈した後、96ウェルを有するマイクロプレートの各ウェルにそれぞれ0.2mlを加え、24時間放置した。細胞がマイクロプレートに付着した後、MEMを引き出し、さらに各ウェルに希釈した血清液0.2mlを添加し、37℃に保たれた培養箱で24時間培養した。

3. ウェル内の血清液を除去し、MEMで洗った後、さらに各ウェルにそれぞれベスキュラーソマチックウイルス(Vesicular Somatic Virus) 0.2ml(100TCID₅₀/ml)を添加し、37℃で24時間培養し、そのCPE(細胞変性効果)を観察すると共に、そのインターフェロン単位(IFU, ラボトリー ユニット/ml)を計算した。

4. インターフェロン単位の計算:

$$IFU (L.U./ml) = A \times B$$

A: ウェル内、50%以下の細胞がウィルスに感染された場合、ウェルに加えられた血清液の最高希釈倍数。

【0110】 B: 1/ウェルに加えられた血清の希釈液量(ml)

(三) 生体内、マウスの骨髓細胞がマクロファージと単

76

製剤) 4時間後、足のうら部の浮腫体積

V_n : 投与前の足のうら部の体積

【0106】

【数24】

球系白血球に増殖する現象の検出と固定

a. 骨髓細胞の分離法

10 RPMI-1640液を充填した注射器の27号針用カニューレーをC₃Hマウス的大腿骨に挿入し、その骨髓細胞をRPMI-1640液により押出してナイロンネットを通過させ、単細胞懸濁液を形成させた。

【0111】 b. L929細胞株でコンディションした培地G/M CSFの調製: 群集状になったL929細胞株の上清を取り、遠心した後、0.2μmのろ膜を通過させてコロニー刺激因子を含有するコンディションした培地を得た。抑制ファクターかが分泌している可能性があるため、該培地をTSK HW-55カラムで精製した後、プレパラティブ イソエレクトロフォーカシング法を利用してそのPI値に従って再精製した。

【0112】 c. 生体内活性の測定法

骨髓細胞を胎牛血清10gとL929細胞株でコンディションした培地G/M CSF含有のRPMI-1640液に添加し、それを各穴に10万細胞が存在するように96穴を有するマイクロタイタープレートに添加すると共に、測定すべきサンプルも各穴に入れた。96時間培養した後、H3-サイミジン(thymidine)を添加し、24時間後、細胞収集器(cell harvester)で細胞をガラス濾紙に収集した。その上、ベターカウンターでDNA合成の指数を測定した。

【0113】 (四) 本発明化合物製剤が分裂原コンカナバリン(concanavalin) Aで活性化した脾臓細胞に対する反応性の測定

a. 脾臓細胞被検体の作成

無菌下、C₃Hマウスの脾臓細胞を取出し、RPMI-1640液含有の培養皿内に入れてピンセットでつぶした後、ナイロンネットを通過させて単細胞懸濁液を得た。

40 【0114】 b. 生物活性測定法: 脾臓細胞(40万cells/well)を胎牛血清10gと1-3μg/ml Con A含有のRPMI-1640液で培養し、さらにサンプルを加えて48時間培養した。次いで[Me-3H]-サイミジンを24時間パルスして細胞をガラス濾紙に集めた。最後に、ベターカウンターでDMA合成指数を計測した。

【0115】

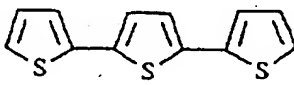
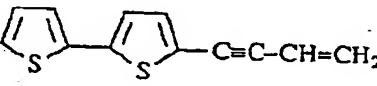
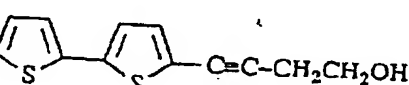
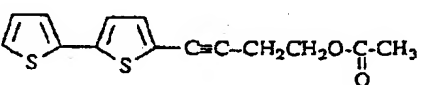
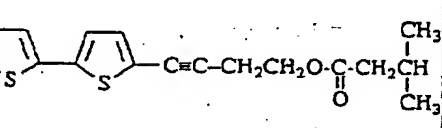
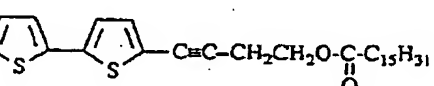
【表1】

山防風 (Echinops grijisii) 抽出物による抗水腫活性試験

試験試料		剤量 mg/kg Rat	抑制率 %	試験試料(Et ₂ O 抽出物、 Si-gelカラムで粗純化)		剤量 mg/kg Rat	抑制率 %
油 溶 性 物	Et ₂ O 抽出物	1.0	5.0	n-ヘキサン 溶出物	混合物	1.0	4.8
						100	20*
		10	3.1		主要成分	100	35*
					次要成分	100	4.3
	EtOAc 抽出物	100	3.4	EtOAc溶出物		1.0	6.3
						100	7.0
				EtOH溶出物		1.0	4.6
						100	3.5
		100	5.8	注1: *はRat中毒死亡現象があることを示す 注2: Et ₂ OとEtOAcによって抽出した後の水溶物			
	注2	100	1.3				
		1000	2.2				
		2000	4.6				
水溶性物							

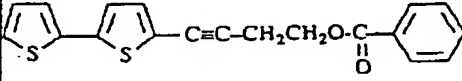
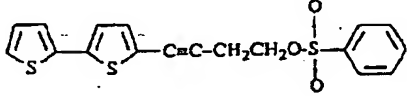
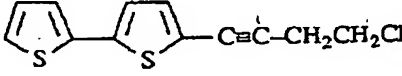
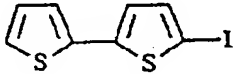
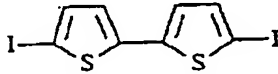
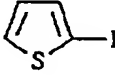
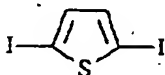
【0116】表2～表17 合成チオフェン誘導体による動物抗水腫実験結果

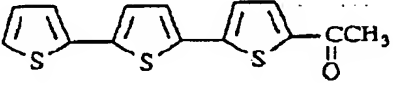
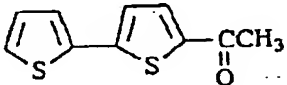

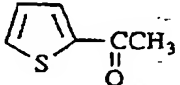
【0117】
【表2】

ビチオフエン誘導体	剂量 (mg/kg)	抑制率 (%)
	10 50 100 200	18 15 19 22
	10 50 100	22 37 44
	50 100 200* 500*	32 36 38 52
	10 100 200	32 52 39
	1 10 50 100 150	15 26 31 37 52
	50 100 200	37 33 31

【0118】

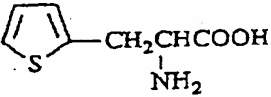
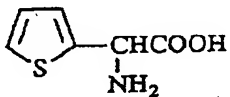
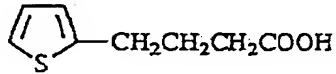
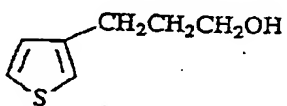
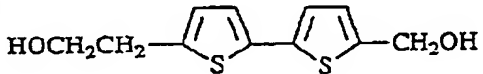
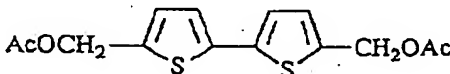
【表3】

ビチオフェン誘導体	剂量 (mg/kg)	抑制率 (%)
	10 50 100 200	31 37 49 30
	10 50 100	37 36 36
	10 50 100 200	28 42 毒性 毒性
	10 50 100	31 30 34
	100 200 500	21 23 30
	10 50 100 200	8 19 <u>25</u>
	10 50 100 200 500	24 43 42 42 27

チオフェン誘導体	剂量 (mg/kg)	抑制率 (%)
	10	16
	50	24
	100	26
	200	32
	500	28
	10	18
	50	28
	100	26
	200	33
	1	18
	10	28
	50	31
	100	23
	200	25
	0.1	28
	0.5	32
	1	22
	5	29
	* 10	(76)
	* 50	(86)
	* 100	(81)

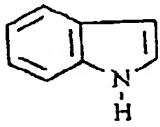
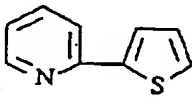
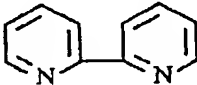
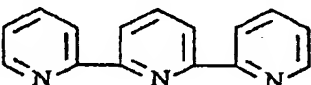

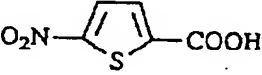
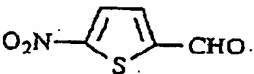
【0120】

【表5】

チオフエン誘導体	剂量 (mg/kg)	抑制率 (%)
	50 100 200	12 31 18
	50 100 200	17 24 22
	10 50 100 200	27 27 40 27
	50 100 200	4 23 35
	10 50 100 200	26 34 37 41
	10 50 100 200 500	8 17 28 28 28

【0121】

【表6】

化合物	剂量 (mg/kg)	抑制率 (%)
	10	22
	50	—
	100	37
	200	50
	10	5
	50	17
	100	22
	200	18
	10	44
	50	33
	100	39
	10	10
	50	毒性
	100	毒性
	10	—
	50	20
	100	19
	200	28
	10	29
	50	22
	100	30
	10	35
	50	20
	100	Toxic

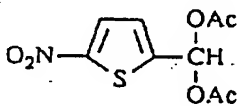
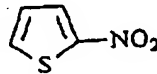
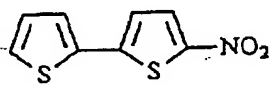
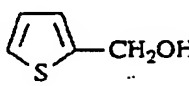
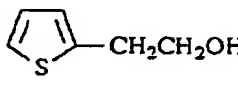

【0122】

【表7】

チオフェン誘導体	剤量 (mg/kg)	抑制率 (%)
<chem>CC1=CC=CS1C</chem>	10	30
	50	30
	100	30
	200	28
<chem>c1ccc2c(c1)sc(C=C2)</chem>	10	26
	50	30
	100	30
<chem>COc1ccsc1</chem>	10	16
	50	15
	100	29
	200	14
<chem>c1cc2c(c1)sc(C=C2)c3ccsc3</chem>	10	23
	50	43
	100	41
	200	46
<chem>CC(C)(C)c1ccc2c(c1)oc(=N)c3cc(C4=CC=CC=C4N4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6N6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8N8)cc2</chem>	50	32
	100	17
	200	negative
<chem>c1ccc2c(c1)sc3ccccc32</chem>	50	28
	100	45
	* 200	55

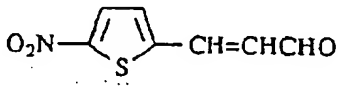
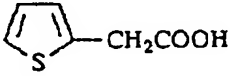
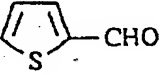
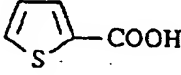
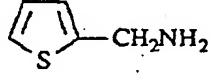
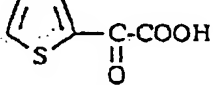
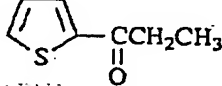
【0123】

【表8】

チオフェン誘導体	剂量 (mg/kg)	抑制率 (%)
	10	20
	50	22
	100	28
	200	25
	10	9
	*100	(46)
	*200	—
	1	18
	5	28
	10	35
	50	31
	100	23
	200	25
	50	29
	100	35
	200	26
	50	29
	100	35
	200	31
	50	20
	100	20
	200	15

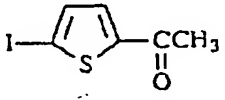
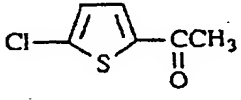
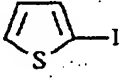
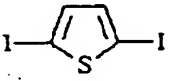
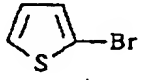
【0124】

【表9】

チオフェン誘導体	剂量 (mg/kg)	抑制率 (%)
 <chem>O=[N+]([O-])c1cc(C=CC=O)sc1</chem>	10	—
	50	37
	100	37
	200	33
 <chem>OC(=O)Cc1ccsc1</chem>	10	—
	50	14
	100	16
	200	36
 <chem>O=Cc1ccsc1</chem>	10	8
	50	33
	100	31
	200	19
 <chem>OC(=O)c1ccsc1</chem>	50	12
	100	12
	200	12
 <chem>NCCc1ccsc1</chem>	50	18
	100	33
	200	31
 <chem>OC(=O)Cc1ccsc1</chem>	50	8
	100	15
	200	24
 <chem>CCC(=O)c1ccsc1</chem>	50	18
	100	53
	200	74

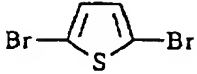
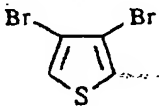
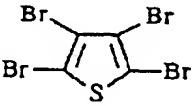

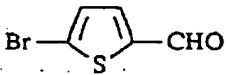
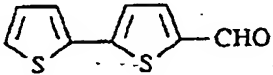
【0125】

【表10】

チオフエン誘導体	剂量 (mg/kg)	抑制率 (%)
	1	18
	10	16
	100	23
	200	26
	10	15
	* 50	37
	* 100	(51)
	* 200	(81)
	10	8
	50	19
	100	25
	* 200	—
	10	24
	50	43
	100	42
	200	42
	500	27
	10	21
	50	33
	100	34
	200	34

【0126】

【表11】

チオフェン誘導体	剤量 (mg/kg)	抑制率 (%)
	10	20
	50	30
	* 100	(67)
	* 200	(73)
	10	24
	* 50	(61)
	* 100	(81)
	* 200	(95)
	10	20
	50	14
	100	10
	200	18
	10	10
	* 50	(45)
	* 100	(74)
	50	8
	100	30
	* 200	35
	10	10
	50	11
	100	19
	200	50
	500	36

注：抑制率が3%を越えた場合、顕著な抗水腫活性を有すると見なす。

*：毒性があるようである。

山防風抽出物に係るインターフェロン誘発活性試験

試料剂量 血清 マウス 希釈倍数	Et ₂ O可溶物		H ₂ O可溶物		n-Hex 溶出液画分		EtOAc 溶 出液画分		EtOH溶出 液画分	
	0.1 mg	1 mg	10mg	100 mg	mg	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg
4	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
8	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
16	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
32	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-
64	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-
128	+	-	+	+	-	+	-	-	+	+
256	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
512	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-
IF計算値 (L.U./ml)	$16 \times \frac{1}{0.2}$ = 80	$128 \times \frac{1}{0.2}$ = 640	0	0	$128 \times \frac{1}{0.2}$ = 640	$64 \times \frac{1}{0.2}$ = 320	$128 \times \frac{1}{0.2}$ = 640	$64 \times \frac{1}{0.2}$ = 320		

注：IF（ラポラトリー ユニット/ml）= A × B

A：穴内において、50%より少ない細胞がウィルスに感染された場合、穴内に添加した血清液の最高希釈倍数

B：1/穴内に添加した血清希釈液量（ml）

n-Hex溶出液画分は、ポリチオフェン化合物a, b, c, dを含む。

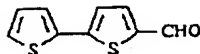
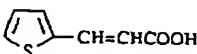
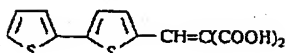
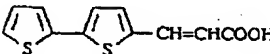
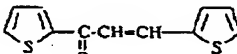
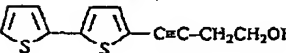
EtOAc溶出液画分は、ポリチオフェン化合物e, f, g, h, iを含む

EtOH溶出液画分は、ポリチオフェン化合物jを含む。

【0128】

【表13】

合成チオフエン系化合物に係る生物活性検測結果

		G/M Cell T-Cell	
		(骨髄から) (心臓から)	
化合物	濃度	Act. イデックス	Act. イデックス
No. 1			
	10 μ g/ml	1.38567	1.08134
	1 μ g/ml	2.69897	1.01275
	0.1 μ g/ml	1.08016	1.29756
No. 2			
	10 μ g/ml	1.59001	1.06380
	1 μ g/ml	2.31122	1.11335
	0.1 μ g/ml	1.49453	1.57061
No. 3			
	10 μ g/ml	1.62566	0.96966
	1 μ g/ml	2.05036	1.10341
		1.53955	1.53643
No. 4			
	10 μ g/ml	1.43441	1.08268
	1 μ g/ml	1.77533	1.31439
			1.74917
No. 5			
	10 μ g/ml	1.28985	0.95233
	1 μ g/ml	1.70653	1.05716
No. 6			
	10 μ g/ml	0.83674	1.10467
	1 μ g/ml	1.08590	1.21843
			1.61022

30

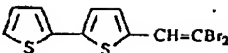
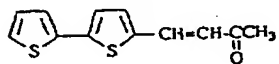
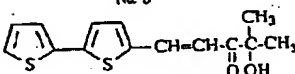
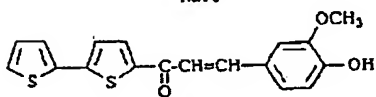
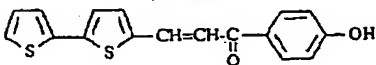
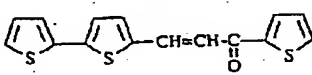
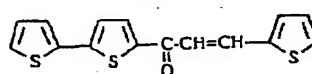
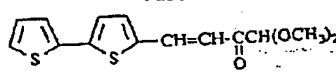
【0.129】

【表14】

40

103

104

Na 7			
	10 μ g/ml	0.61503	0.93275
	1 μ g/ml	0.66165	1.54623
	0.1 μ g/ml	0.12152	3.60099
Na 8			
	10 μ g/ml	0.82208	1.92117
	1 μ g/ml	1.78078	1.93501
	0.1 μ g/ml	1.33562	1.82245
Na 9			
	10 μ g/ml	1.19032	1.04911
	1 μ g/ml	1.58837	0.94606
			1.17593
Na10			
	10 μ g/ml	1.11679	0.70072
	1 μ g/ml	1.23538	0.79308
			1.00708
Na11			
	10 μ g/ml	1.99390	0.96830
	1 μ g/ml	1.77040	0.61366
Na12			
	10 μ g/ml	1.59747	0.69153
	1 μ g/ml	2.02695	0.78724
	0.1 μ g/ml	1.40294	1.13418
Na13			
	10 μ g/ml	1.02274	0.77960
	1 μ g/ml	1.61993	0.95703
			0.76464
Na14			
	10 μ g/ml	0.52013	0.79528
	1 μ g/ml	0.38852	0.83616

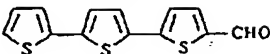




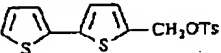


30

【0130】

【表 15】

105

106

 Na15	10 $\mu\text{g/ml}$	1.07562	0.47875
	1 $\mu\text{g/ml}$	1.22891	1.17394
	0.1 $\mu\text{g/ml}$	0.90274	1.08177
 Na16	10 $\mu\text{g/ml}$	1.02717	1.41244
	1 $\mu\text{g/ml}$	1.28943	1.19396
	0.1 $\mu\text{g/ml}$	1.13611	
 Na17	10 $\mu\text{g/ml}$	1.38698	0.26402
	1 $\mu\text{g/ml}$	1.58199	0.44967
	0.1 $\mu\text{g/ml}$	0.87300	0.97216
 Na18	10 $\mu\text{g/ml}$	1.34370	1.18306
	1 $\mu\text{g/ml}$	1.59354	1.61768
	0.1 $\mu\text{g/ml}$	1.34150	0.80177
 Na19	10 $\mu\text{g/ml}$	1.96969	1.25622
	1 $\mu\text{g/ml}$	2.68107	1.22816
	0.1 $\mu\text{g/ml}$	2.10073	0.84212
 Na20	10 $\mu\text{g/ml}$	1.92896	1.27235
	1 $\mu\text{g/ml}$	1.58775	0.83798
	0.1 $\mu\text{g/ml}$	1.17211	1.13667
 Na21	10 $\mu\text{g/ml}$	1.12426	1.06133
	1 $\mu\text{g/ml}$	0.91394	0.93013
	0.1 $\mu\text{g/ml}$	0.37916	1.54280
 Na22	10 $\mu\text{g/ml}$	3.44820	
	1 $\mu\text{g/ml}$	2.88312	
	0.1 $\mu\text{g/ml}$		

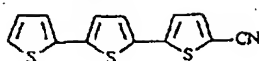
【0131】

【表16】

107

108

No.23

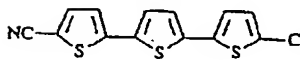


10 μ g/ml
1 μ g/ml
0.1 μ g/ml

0.85001
1.46072
0.89534

1.04615
1.62540
1.66646

No.24

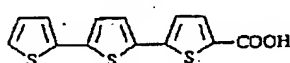


10 μ g/ml
1 μ g/ml
0.1 μ g/ml

1.60515
1.69135
1.55039

1.25060
1.41831
1.16228

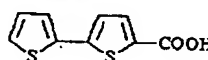
No.25



10 μ g/ml
1 μ g/ml
0.1 μ g/ml

4.99874
4.90017
4.65231

No.26

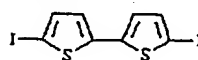


10 μ g/ml
1 μ g/ml
0.1 μ g/ml

2.30172
2.53587
1.69505

1.24683
1.06895
1.06600

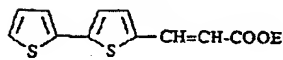
No.27



10 μ g/ml
1 μ g/ml
0.1 μ g/ml

2.32175
2.24982
1.50722

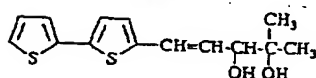
No.28



10 μ g/ml
1 μ g/ml
0.1 μ g/ml

3.86843
5.16154
4.80503

No.30



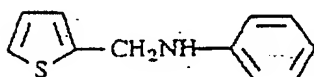
10 μ g/ml
1 μ g/ml
0.1 μ g/ml

0.59100
0.90660
1.40513

【0132】

【表17】

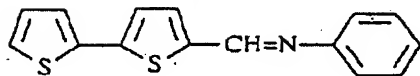
No.31



10 μ g/ml
1 μ g/ml
0.1 μ g/ml

0.79882
1.45705
1.23553

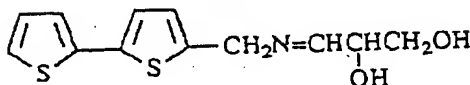
No.32



10 μ g/ml
1 μ g/ml
0.1 μ g/ml

0.80565
1.45430
1.60137

No.33

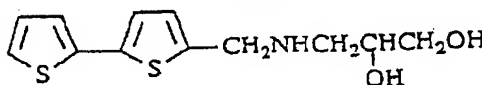


10 μ g/ml
1 μ g/ml
0.1 μ g/ml

1.41155
1.66912

1.03516
1.23227
1.20161

No.34



10 μ g/ml
1 μ g/ml
0.1 μ g/ml

0.55830
0.84330

2.30425
1.21408

【手続補正書】

【提出日】平成 3 年 10 月 30 日

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

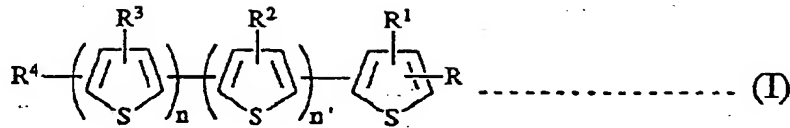
【補正対象項目名】請求項 1

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項 1】 下記一般式 (I)、

【数 1】



(式中、 R, R^1, R^2, R^3, R^4 は、 $H, OR^5, (CHR^5)_m, OR^6, CHO, CH(OR^5)_2, COR^5, COOR^5, OCOR^5, CN, NO_2, NR^5R^6, CONR^5R^6, CH=N-R^5, SR^5, CSR^5, SOOR^5, CSOR^5, CS_2R^5, (CHR^5)_m, NR^6R^7$, ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、未置換又は置換アリール基又はヘテロアリール基、 $(CHOR^5)_m, R^6, (CR^5=CR^6)_m, -CR^7=CR^8R^9, (C\equiv C)_m, R^5, (C\equiv C)_m, -(CR^5=CR^6)_m, R^7$ を示し、 R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 は、 $H, O, R^{10}, (CHR^{10})_m, OR^{11}, CHO, CH(OR^{10})_2, COR^{10}, COOR^{10}, OCOR^{10}, CONR^{10}R^{11}, NO_2, CN$, ハロゲン、エポキシ、 $PO(OR^{10})_2, NR^{10}R^{11}$, アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、未置換又は置換アリール基又はヘテロアリール基を示し、 R^8 及び R^9 は又は $-COO-C(R^{10})_2-OCO$ を示し、 R^{10}, R^{11} は H , アルキル基、アルカノール基、未置換又は置換アリール基又

はヘテロアリール基を示し、 n, n' は 0, 1, 2, 3 であり、 m, m' は 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 である) を有するチオフェン系化合物及びその薬理的に許容できる塩類よりなり、免疫調節、消炎、抗ウイルス、抗腫瘍、或いは制癌に使用されることを特徴とする医薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

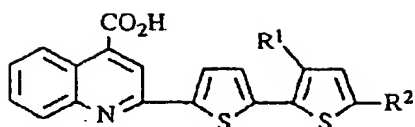
【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正内容】

【0008】

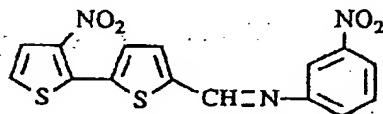
【数 2】



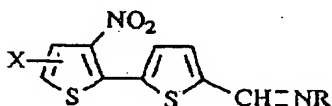
$R^1, R^2 = \text{NO}_2, \text{CHO}$

$R = \text{H, Me, Et}$

M.N. Zemtsova, P.L. Trakhtenberg, A.E. Lipkin and T.B. Ryskina, Khim Farm Zh., 7(8), 13(1973)



K.I. Vakhreeva, A.E. Lipkin, T.B. Ryskina, and N.I. Skachkova, Khim-Farm. Zh, 7(3), 24(1973)



$X = \text{H, 5'-NO}_2, 3'\text{-NO}_2$

K.I. Vakhreeva, M.G. Viderker, P.I. Buchin, A.E. Lipkin and T.B. Ryskina, Khim-Farm, Zh, 6(1), 24(1972)

$R = o\text{-Cl, } o\text{-Br, } o\text{-OMe, } o\text{-, } m\text{-, } p\text{-Me, } o\text{-, } p\text{-OH, } o\text{-, } m\text{-, } p\text{-CO}_2\text{HC}_6\text{H}_4\text{-, derivatives, Pyridyl, Ph, 1,3,4-Triazol-1-yl}$

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

【補正方法】変更

【補正内容】

【0032】農薬としてのチオフェン化合物の活性は、かつて広汎に研究されてきた(D' Auria et al 1987, J. Org. Chem. Vol. 52, No. 23, 5244)がヒトに対して消炎、制癌、抗腫瘍、免疫調節等の薬理学上の活性を有するかについては、まだ研究されていない。上記山防風(Echinops grijisii)を下記実施例に述べた異なる溶剤により抽出してシリカゲルクロマトグラフィーにより抽出物をその薬理学上の活性について分析した結果、極性溶剤、例えば酢酸エチル、エタノールにより抽出した抽出物、及びクロマトグラフィーによって得られた溶出物は、いずれも顕著な活性を有することが分かった。上記抽出物及び溶出物に含まれる化学成分についてそれぞれ分離して分析した結果、それが以下の数式で表されるポリチオフェンを有することが解明された。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正内容】

【0039】(式中、 R, R^1, R^2, R^3, R^4 は、 $\text{H, OR}^5, (\text{CHR}^5)$ 、 $\text{OR}^6, \text{CHO, CH(OR}^5)_2, \text{COR}^5, \text{COOR}^5, \text{OCOR}^5, \text{CN, NO}_2, \text{NR}^5\text{R}^6, \text{CONR}^5\text{R}^6, \text{CH=N-R}^5, \text{SR}^5, \text{CSR}^5, \text{SOOR}^5, \text{CSOR}^5, \text{CS}_2\text{R}^5, (\text{CHR}^5)_n, \text{NR}^6\text{R}^7$ 、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、未置換又は置換アリール基又はヘテロアリール基、 $(\text{CHOR}^5)_n, \text{R}^6, (\text{CR}^5=\text{CR}^6)_n, -\text{CR}^7=\text{CR}^8\text{R}^9, (\text{C}\equiv\text{C}), \text{R}^5, (\text{C}\equiv\text{C}), -(\text{CR}^5=\text{CR}^6)_n, \text{'R}^7$ を示し、 $\text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ は、 $\text{H, OR}^{10}, (\text{CHR}^{10})_n, \text{OR}^{11}, \text{CHO, CH(OR}^{10})_2, \text{COR}^{10}, \text{COOR}^{10}, \text{OCOR}^{10}, \text{CONR}^{10}\text{R}^{11}, \text{NO}_2, \text{CN, ハロゲン, エポキシ, PO(OR}^{10})_2, \text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、未置換又は置換アリール基又はヘテロアリール基を示し、 R^8 及び R^9 は又は $-\text{COO-C(R}^{10})_2\text{-OCO}$ を示し、 $\text{R}^{10}, \text{R}^{11}$ は $\text{H, アルキル基, アルカノール基, 未置換又は置換アリール基又はヘテロアリール基}$ を示し、 n, n' は 0, 1, 2, 3 であり、 m, m' は 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 である) なお、本発明は、薬理的に許容できる上記化合物の塩類にも係わる。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【0126】

【補正対象項目名】0126

【表11】

【補正方法】変更

【補正内容】

チオフェン誘導体	剂量 (mg/kg)	抑制率 (%)
	10 50 *100 *200	20 30 (67) (73)
	10 *50 *100 *200	24 (61) (81) (95)
	10 50 100 200	20 14 10 18
	10 *50 *100	10 (45) (74)
	50 100 *200	8 30 35
	10 50 100 200 500	10 11 19 50 36

注：抑制率が3.0%を越えた場合、顕著な抗水腫活性を有すると見なす。

*：毒性があるようである。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D	333/12			
	333/16			
	333/18			
	333/20			
	333/22			
	333/24			
	333/28			
	333/38			
	333/40			
	333/54			
	333/76			
	339/08			
	409/06	3 0 3		
		3 0 7		
		3 0 9		
	493/10	C		
(72)発明者	呉 榮 燦			
	台湾台北市石牌路二段三一四號 7 エフ (番 地なし)			